

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

THÈSE

PRÉSENTÉE AU

CONCOURS D'AGRÉGATION

DU 25 FÉVRIER 1914

(SECTION DE CHIMIE ET TOXICOLOGIE).

CONSTITUTION

DES

ALCALOÏDES DE L'OPIMUM.

PAR M. HENRI LEROUX,

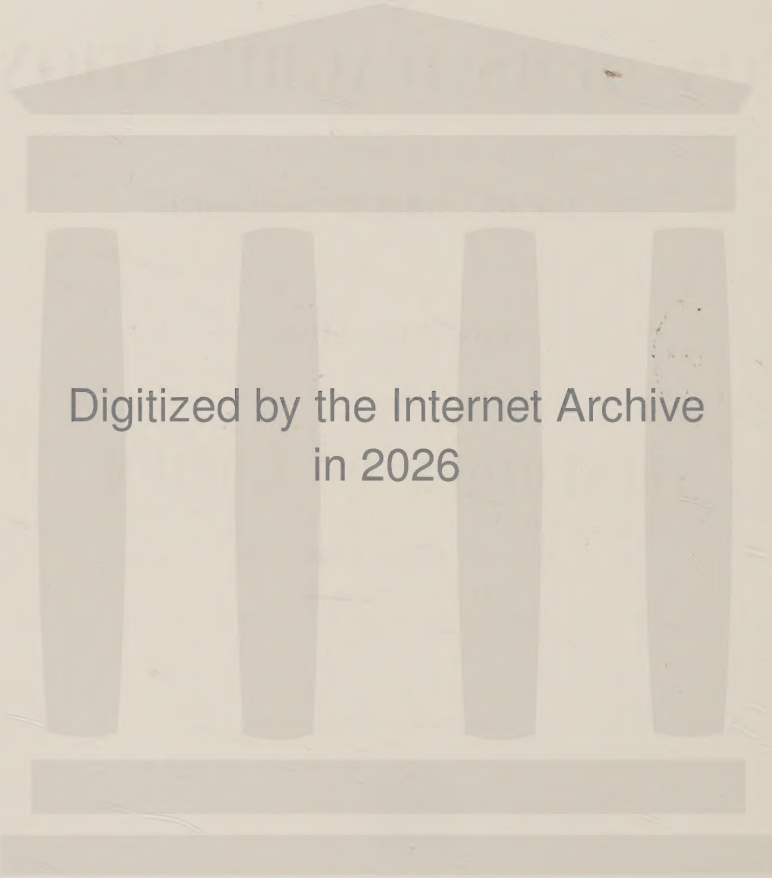
Docteur ès sciences,
Pharmacien des Hôpitaux de Paris.

PARIS,

GAUTHIER-VILLARS ET C^e, ÉDITEURS

LIBRAIRES DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE,
55, Quai des Grands-Augustins.

—
1914



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

THÈSE

PRÉSENTÉE AU

CONCOURS D'AGRÉGATION

DU 25 FÉVRIER 1914

(SECTION DE CHIMIE ET TOXICOLOGIE).



CONSTITUTION

DES

ALCALOÏDES DE L'OPIUM.

PAR M. HENRI LEROUX,

Docteur ès sciences,
Pharmacien des Hôpitaux de Paris.

PARIS,

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE,
55, Quai des Grands-Augustins.

1914

JUGES DU CONCOURS.

MM. H. GAUTIER, *Président.*

VILLIERS.

BÉHAL.

MOUREU.

LEBEAU.

ASTRE.

FAVREL.

JUGES SUPPLÉANTS.

MM. DELÉPINE.

GUERBET.

VALEUR.

BOUGAULT.

SECRÉTAIRE.

M. MUSSON.

CANDIDATS.

MM. ANDRÉ.

DAMIENS.

DOURIS.

FAUCON.

LEROUX.

SOMMELET.

CONSTITUTION

DES

ALCALOÏDES DE L'OPIMUM.

INTRODUCTION.

Vers 1650, Boyle, en traitant l'opium par du carbonate de potasse et de l'alcool, obtint, vraisemblablement le premier, un mélange complexe d'alcaloïdes; cependant, ce n'est qu'au début du siècle dernier, qu'on réussit à isoler le principe actif le plus important.

En 1803, Derosne entreprit l'analyse chimique de l'opium⁽¹⁾. Il se proposait d'étudier diverses substances dont les travaux de Baumé, Neumann, Widelius, Josse, Proust avaient indiqué l'existence.

Au cours de ses recherches, il obtint un produit cristallisé qu'il purifia et examina avec soin; à son sujet, il s'exprima ainsi : « La manière dont ce corps se comporte avec les différents réactifs, sa facile dissolution dans les acides, son union avec la potasse qui a lieu lorsqu'on décompose la dissolution d'opium par ce réactif, ne présente pas les propriétés ordinaires des combinaisons de cet alcali avec les acides. Il n'a donc des caractères salins que la cristallisabilité et je ne lui donne le nom de sel que pour éviter les circonlocutions et faute de savoir le nom propre à lui assigner ».

Les caractères de ce sel d'opium et plus particulièrement la solubilité dans l'eau bouillante (1 pour 400), la dissolution facile dans les alcalis, d'où l'addition d'acide le précipite sous l'aspect pulvérulent, la forme cristalline, enfin la propriété de verdier le

(1) DEROSNE, *Ann. de Chim.*, t. XLV, 1803, p. 257.

sirop de violette, font penser qu'il s'agissait en fait de la morphine. Toutefois le caractère basique du *sel d'opium* échappa à Derosne. Ce savant, imbu des idées régnant à l'époque, pensait que les plantes ne pouvaient produire que des acides ou des corps neutres, et il rapporta dès lors la propriété alcaline constatée à la présence d'un peu de potasse, réactif employé au cours de la préparation.

L'année suivante, en 1804, Armand Séguin, dans une Note lue à l'Institut, indiqua le résultat des travaux qu'il avait également effectués sur l'opium. La Note ne fut insérée qu'en 1814, dans les *Annales* ⁽¹⁾. Séguin, dans le but d'isoler tous les principes de la drogue, traita la macération d'opium par les alcalis. Il obtint un précipité qui, après reprise par l'alcool, lui fournit un produit cristallisé. Il reconnut, lui aussi, la propriété de ce composé de verdifier le sirop de violette, ainsi que celle de donner des solutions aqueuses et alcooliques présentant une amertume très marquée. Il isola en outre un acide colorant en rouge les sels de fer et rappelant, par ses propriétés, l'acide malique. Dans un Tableau inséré à la fin de son mémoire, l'auteur indique la composition de l'opium, et mentionne que la *substance végétale cristallisable* y entre dans la proportion de 4 pour 100.

A peu près à la même époque, en 1806, Sertuerner publia dans le *Trommsdorff's Journal der Pharmacie* ⁽²⁾ une courte Note qui passa inaperçue. Par la suite en 1817, reprenant son étude ⁽³⁾, il isola par un procédé identique à celui de Séguin, un principe basique qu'il nomma morphine, mot rappelant Morphée, fils de la nuit et du sommeil. Il mit en évidence les propriétés de ce corps en préparant de nombreux sels avec les acides minéraux et organiques. Il obtint en outre un nouvel acide végétal, l'acide méconique, et considéra le *sel d'opium* de Derosne comme du méconate de morphine.

Robiquet en 1817 ⁽⁴⁾ examina un échantillon de sel d'opium que lui avait remis Derosne. Il ne put y caractériser l'acide méconique, (le méconate de morphine est extrêmement soluble dans l'eau, même à froid). Comparant les propriétés du sel d'opium

⁽¹⁾ SÉGUIN, *Ann. de Chim.*, 1^{re} série, t. XLII, 1814, p. 225.

⁽²⁾ SERTUERNER, *Trommsdorff's Journ. der Pharm.*, 1^{re} série, t. XIV, 1806 p. 47 et 234.

⁽³⁾ SERTUERNER, *Gilbert's Annalen der Physik*, t. XXV, 1817, p. 56.

⁽⁴⁾ ROBIQUET, *Journal de Pharmacie*, 2^e série, t. III, 1817, p. 436.

avec celles de la morphine obtenue suivant le procédé de Séguin, il conclut : « M. Sertuerner, plus hardi que M. Derosne, qui n'avait regardé la même substance que comme le sel essentiel de l'opium, n'hésite pas à la ranger parmi les alcalis ».

Cependant dans la suite, il parut établir une différence entre ces corps qu'il regarda comme *deux substances contenues dans l'opium mais indépendantes l'une de l'autre* ⁽¹⁾. Le sel de Derosne fut plus tard considéré comme de la narcotine, les solubilités de ces corps n'autorisent absolument pas une telle conclusion.

Solubilités dans l'eau bouillante.

Sel d'opium..	1 pour 400	(Derosne),
Morphine.....	1 pour 400	(Bruhl, Abderhalden, Beilstein),
	1 pour 500	(Pharmacopée française),
Narcotine	1 pour 7000	(Dictionnaire de Wurtz),
	1 pour 7500	(Encyclopédie chimique de Frémy).

La découverte de la morphine a été attribuée par les uns à Séguin, par les autres à Sertuerner. Dans toutes les controverses, il est un genre d'argument dont on n'a guère fait état : c'est celui qui a trait aux solubilités.

De l'examen du tableau précédent, il nous semble ressortir que Derosne a bien, le premier, isolé la morphine de l'opium, Séguin l'a retrouvée, Sertuerner l'a dénommée. Les réclamations de priorité, formulées par Vauquelin pour Séguin ⁽²⁾ et par Vogel ⁽³⁾ pour Sertuerner, ne sont pas fondées, en fait. Séguin reconnut à nouveau l'alcalinité du produit, et le grand mérite de Sertuerner est d'avoir caractérisé la morphine comme alcali végétal et d'avoir rapproché sa nature de celle de l'ammoniaque.

La découverte de cette substance si curieuse, incita les chimistes à rechercher des produits analogues dans les végétaux dont les propriétés physiologiques étaient connues. L'étude particulière de l'opium permit d'isoler la narcotine, puis la codéine (Robiquet), la narcéine (Pelletier), la thébaine (Thiboumery et Pelletier), la papavérine (Merck), la laudanoline (Hesse), etc.

(1) ROBIQUET, *Ann. de Chim. et de Phys.*, 2^e série, t. V, 1817, p. 275.

(2) VAUQUELIN, *Ann. de Chim. et de Phys.*, 2^e série, t. IX, 1818, p. 282.

(3) VOGEL, *Journal de Pharmacie*, 2^e série, t. VI, 1820, p. 179.

Le Tableau suivant ⁽¹⁾ indique les divers alcaloïdes isolés à ce jour et les proportions moyennes où ils se rencontrent dans l'opium de Smyrne.

Certains de ces alcaloïdes ne préexistent certainement pas dans l'opium, mais se forment au cours des traitements extractifs.

Nom.	Composition.	Pourcentage.
Morphine.....	$C^{17}H^{19}O^3N$	9-10
Codéine.....	$C^{18}H^{21}O^3N$	0,30-0,40
Hydroxycodéine.....	$C^{18}H^{21}O^4N$	—
Pseudomorphine.....	$(C^{17}H^{18}O^3N)^2$	0,02
Thébaïne.....	$C^{19}H^{21}O^3N$	0,40
Narcotine.....	$C^{22}H^{23}O^7N$	5
Gnoscopine.....	$C^{22}H^{23}O^7N$	—
Oxynarcotine.....	$C^{22}H^{23}O^8N$	—
Narcéine.....	$C^{23}H^{27}O^8N$	0,20
Codamine.....	$C^{20}H^{25}O^4N$	0,002
Laudanosine.....	$C^{21}H^{27}O^4N$	0,0008
Laudanine.....	$C^{20}H^{25}O^4N$	0,01
Laudanisine.....	$C^{20}H^{25}O^4N$	—
Papavérine.....	$C^{20}H^{21}O^4N$	0,80
Pseudopapavérine.....	$C^{21}H^{21}O^4N$	—
Papavéramine.....	$C^{21}H^{25}O^6N$	—
Protopapavérine.....	$C^{19}H^{19}O^4N$	—
Méconidine.....	$C^{21}H^{25}O^4N$	—
Lanthopine.....	$C^{23}H^{25}O^4N$	0,006
Cryptopine.....	$C^{21}H^{23}O^5N$	0,08
Tritopine.....	$(C^{21}H^{27}O^3N)^2O$	0,0015
Rhéadine.....	$C^{21}H^{21}O^6N$	—
Hydrocotarnine.....	$C^{12}H^{15}O^3N$	—
Xanthaline (Papavéraldine)...	$C^{20}H^{19}O^5N$	—
Protopine.....	$C^{20}H^{19}O^5N$	0,003

Les nombreux travaux entrepris pour connaître la structure moléculaire de ces alcaloïdes forment actuellement un ensemble susceptible d'être présenté. Ils ont surtout porté sur la morphine, la codéine, la thébaïne, la papavérine, la laudanosine, la narcotine, la narcéine.

Ils n'ont commencé à donner des résultats intéressants qu'après la publication du travail de Wurtz sur les bases organiques artificielles. Ainsi la présence de l'azote dans la morphine,

(¹) HENRY, *The plants alkaloids*, p. 200.

affirmée par Derosne, niée par Sertuerner, a été démontrée d'une façon certaine par Bussy ⁽¹⁾ et confirmée définitivement par Pelletier ⁽²⁾ et Liebig ⁽³⁾.

Toutefois le rôle joué par cet élément dans la composition de la morphine et des alcaloïdes en général n'a pu être mis en évidence qu'après les recherches d'Hofmann sur les ammoniacques composées auxquelles ce chimiste, le premier ⁽⁴⁾, compara les alcalis végétaux. L'application aux alcaloïdes de la méthode qu'il avait indiquée pour la distinction des ammoniacques substituées permit alors de se rendre mieux compte du mode de liaison de l'azote dans ces molécules compliquées.

C'est à l'emploi du procédé d'Hofmann que notamment l'on doit les connaissances actuellement acquises sur la constitution de la morphine, de la codéine et de la thébaïne. Car l'utilisation des méthodes d'oxydation qui, dans la dégradation des composés organiques, fournit si souvent des résultats intéressants, se montre complètement inefficace pour les alcaloïdes cités, qui présentent une sensibilité toute spéciale aux réactifs oxydants, due à la nature de leur noyau hydrophénanthrénique.

Par contre les produits obtenus dans l'oxydation de la papavérine, de la narcotine, à noyau isoquinoléique, ont apporté des résultats si positifs, que la constitution prévue a reçu une confirmation éclatante par la reproduction de ces alcaloïdes par voie purement synthétique.

I. La première Partie de ce travail est consacrée aux recherches ayant pour but la constitution des alcaloïdes se rattachant au noyau du phénanthrène. Elle est naturellement subdivisée en quatre Chapitres.

Chapitre I. — La morphine, la codéine.

Chapitre II. — La thébaïne,

Chapitre III. — La pseudomorphine.

Chapitre IV. — Dérivés phénanthréniques synthétiques ayant

(1) BUSSY, *Journ. de Pharm.*, 2^e série, t. VIII, 1822, p. 590.

(2) LIEBIG, *Liebig's Annalen*, t. XXI, 1836, p. 1.

(3) PELLETIER, *C. R. Acad. Sc.*, t. I, 1835, p. 11.

(4) HOFMANN, *Philosophical Transactions*, 1850, p. 93 et 111.

rapport avec les produits de dégradation de la morphine et de la thébaïne.

II. La seconde Partie concerne les recherches se rapportant aux alcaloïdes qui se rattachent au noyau de l'isoquinoléine. Elle est aussi divisée en plusieurs Chapitres ayant respectivement pour objet :

Chapitre I. — Papavérine.

Chapitre II. — I. Laudanosine. II. Laudanine.

Chapitre III. — Narcotine.

Chapitre IV. — I. Narcéine. II. Oxynarcotine.

III. La troisième Partie traite des relations entre la constitution et les propriétés physiologiques des alcaloïdes de l'opium.



PREMIÈRE PARTIE.

ALCALOÏDES SE RATTACHANT AU NOYAU DU PHÉNANTRÈNE.

L'analyse élémentaire de la morphine fut faite pour la première fois en 1831 par Liebig ⁽¹⁾, qui donna la formule : $C^{34}H^{36}N^2O^6$. Quelques années plus tard (1838), Regnault ⁽²⁾ proposa $C^{35}H^{40}N^2O^6$, et, en 1847, Laurent ⁽³⁾ assigna à cet alcaloïde la composition admise aujourd'hui $C^{17}H^{19}NO^3$. Cependant les travaux de Wright ⁽⁴⁾ et les expériences de Raoult ⁽⁵⁾ avaient un moment mis en doute l'exactitude de cette formule, mais les déterminations cryoscopiques de Klobukow ⁽⁶⁾ montrèrent que la morphine anhydre produit, en solution acétique, un abaissement correspondant à la formule de Laurent, et que les résultats doubles observés par Raoult dans le même dissolvant, provenaient de ce que l'alcaloïde employé contenait une molécule d'eau d'hydratation.

De même que la plupart des alcaloïdes, la morphine se comporte comme une amine tertiaire, et, dès 1853, How ⁽⁷⁾ montra qu'elle possède la propriété de fixer une molécule d'iodure de méthyle ou d'iodure d'éthyle en donnant des iodhydrates de méthylmorphine et d'éthylmorphine.

En solution aqueuse, elle présente une réaction alcaline; elle constitue une base monoacide fournissant des sels bien cristallisés.

La morphine produit, sous l'influence de l'acide acétique, un dérivé diacétylé, ce qui indique la présence de deux hydroxyles.

Le caractère phénolique de l'un de ces hydroxyles fut mis en évi-

(1) LIEBIG, *Liebig's Annalen*, t. XXI, 1836, p. 1.

(2) REGNAULT, *C. R. Acad. Sc.*, t. VI, 1838, p. 236.

(3) LAURENT, *Ann. de Chim., et de Phys.*, 3^e série, t. XIX, 1847, p. 362.

(4) WRIGHT, *Journ. Chem. Soc.*, 2^e série, t. XII, 1874, p. 1033.

(5) RAOULT, *Ann. de Chim. et de Phys.*, 6^e série, t. VIII, 1886, p. 327.

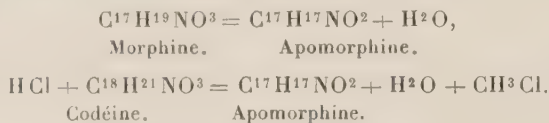
(6) KLOBUKOW, *Zeitschr. phys. Chim.*, t. III, 1889, p. 476.

(7) HOW, *Journ. Chem. Soc.*, t. VI, 1853, p. 125.

dence par Grimaux (1), puis par Chastaing (2) : ce dernier prépara en effet des morphinates alcalins et alcalino-terreux décomposables par l'acide carbonique.

Grimaux démontra en outre que le dérivé sodé de la morphine fournissait un dérivé méthylé par l'action de l'iode de méthyle. Ce dérivé est identique à la codéine, alcaloïde découvert dans l'opium par Robiquet (3), et dont la composition $C^{18}H^{21}NO^3$, avait été donnée par Gerhardt, en 1843 (4).

La relation de la morphine et de la codéine est donc celle d'un phénol et de son éther méthylique. Cette relation avait déjà été indiquée par Matthiessen et Wright lors de la production d'apomorphine par l'action de l'acide chlorhydrique sur la morphine et sur la codéine. Dans le cas de la codéine, les auteurs avaient constaté la production de chlorure de méthyle (5).



Le rapport simple existant entre la morphine et la codéine ayant ainsi été démontré, on s'occupera indistinctement, dans la suite, des travaux ayant porté sur l'un ou sur l'autre de ces alcaloïdes pour en élucider la constitution moléculaire.

(1) GRIMAU, *C. R. Acad. Sc.*, t. XCII, 1881, p. 1140, 1228; t. XCIII, 1881, p. 67 et 217.

(2) CHASTAING, *Journ. Pharm. et Chim.*, 5^e série, t. IV, 1881, p. 23.

(3) ROBIQUET, *Ann. de Chim. et de Phys.*, 2^e série, t. LI, 1832, p. 259.

(4) GERHARDT, *Ann. de Chim. et de Phys.*, 3^e série, t. VII, 1843, p. 253.

(5) MATTHIESSEN et WRIGHT, *Proceedings of the royal Society of London*, t. VII, 1869, p. 364.

CHAPITRE I.

TRAVAUX EFFECTUÉS SUR LA MORPHINE ET LA CODÉINE.

1° La codéine naturelle, ou le produit synthétique de Grimaux, étant insoluble dans les alcalis alors que la morphine s'y dissout, il s'en suit que le second hydroxyle de la morphine et l'hydroxyle libre de la codéine, ne présentent pas le caractère phénolique. C'est Hesse ⁽¹⁾ qui, en 1884, différencia les deux hydroxyles de la morphine, en montrant que l'atome d'hydrogène de l'un, se laissant remplacer indifféremment par des « radicaux positifs ou négatifs » devait appartenir à un groupement phénolique, tandis que l'atome d'hydrogène de l'autre, ne pouvant être remplacé que par les « radicaux des acides gras », devait appartenir à un groupement alcoolique. Quant au troisième atome d'oxygène, sa nature ne fut pas déterminée.

Comme de nombreux composés phénoliques, la morphine se montre très altérable en solution alcaline; cette solution absorbe rapidement l'oxygène de l'air. La morphine est, en effet, éminemment oxydable, ainsi que le prouve son action sur les solutions de sels d'or, d'argent, d'acide iodique, de ferricyanure de potassium, etc., où il se forme toujours un produit de condensation par déshydrogénation : pseudomorphine ou déhydromorphine. C'est vraisemblablement à cette aptitude de la morphine à se condenser, que l'on doit attribuer le peu de résultats fournis par l'emploi des méthodes d'oxydation, pour l'étude de la constitution de cet alcaloïde. Cependant Chastaing ⁽²⁾, en utilisant l'action de l'acide

(1) HESSE, *Liebig's Annalen*, t. CCXXII, 1884, p. 203.

(2) CHASTAING, *C. R. Acad. Sc.*, t. XCIV, 1882, p. 44.

azotique étendu, transforma la morphine en un acide bibasique $C^{10}H^9NO^9$, qui, soumis à l'action de l'acide azotique fumant, donna de l'acide picrique. Mais ce résultat ne pouvait indiquer que la présence d'un noyau benzénique, une réaction aussi violente ne permettant pas de tirer d'autres conclusions certaines.

2° La production d'acide protocatéchique, observée par Barth et Weidel (¹), dans la fusion potassique de la morphine, présentait déjà une plus grande importance.

Mais un fait d'intérêt capital fut constaté par Vongerichten et Schrötter (²). La morphine, chauffée avec de la poudre de zinc, leur donna, dans les produits distillés, de l'ammoniaque, de la triméthylamine, du phénanthrène, de la pyridine, probablement de la quinoléine et une autre base peu abondante, la morphidine ou phénanthrénequinoléine.

La haute température à laquelle s'opérait cette transformation, laissait cependant subsister quelques doutes sur les relations du phénanthrène et de la morphine. Dans l'expérience précédente, le phénanthrène pouvait être formé par une réaction pyrogénée secondaire, portant sur des produits primaires de destruction de l'alcaloïde.

Pour lever ce doute, Vongerichten et Schrötter cherchèrent à utiliser la méthode de dégradation d'Hofmann, en l'appliquant, non à la morphine, mais à la codéine.

3° Grimaux (³) avait déjà fait voir que la codéine s'unit avec l'iode de méthyle pour donner l'iode de méthylcodéine ou iodométhylate de codéine, et que l'action de l'oxyde d'argent transforme ce composé en méthylhydrate de codéine, qui, par distillation, perd une molécule d'eau en donnant une base tertiaire, la méthocodéine, appelée plus tard par Hesse, α -méthylmorphiméthine.

Or, la méthocodéine fournit un dérivé acétylé, elle renferme donc encore l'hydroxyle alcoolique de la codéine.

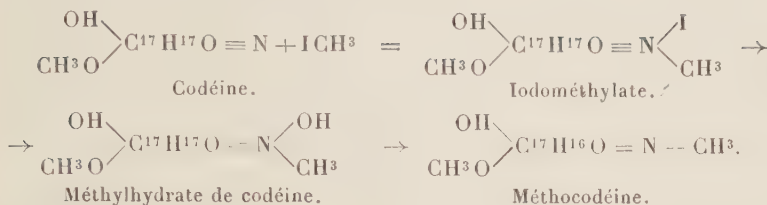
Ces réactions peuvent se représenter par les formules suivantes, où seuls sont mis en évidence les groupements hydroxylé et

(¹) BARTH et WEIDEL, *Monatshefte für Chemie*, t. IV, p. 700.

(²) VONGERICHTEN et SCHRÖTTER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XV, 1882, p. 1481 et 2179.

(³) GRIMAU, *C. R. Acad. Sc.*, t. XCIII, 1881, p. 591.

méthoxylé de la codéine

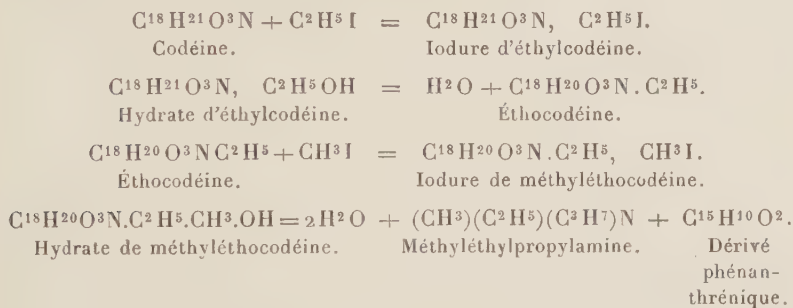


4° Vongerichten et Schrötter effectuèrent avec la codéine, une série semblable de réactions, mais en remplaçant l'iodure de méthyle par l'iodure d'éthyle. Ils obtinrent ainsi l'éthocodéine. C'est à cette éthocodéine qu'ils appliquèrent la méthode de décomposition d'Hofmann.

L'éthocodéine, base tertiaire, unie à l'iodure de méthyle, donna l'iodure de méthyléthocodéine. L'hydrate correspondant, obtenu par traitement à l'oxyde d'argent, montra une très grande instabilité, il se décomposait déjà en solution aqueuse, en dégageant des vapeurs alcalines, et en laissant un résidu ne contenant pas d'azote.

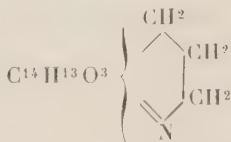
Le composé alcalin, dont l'odeur rappelait la triméthylamine, fut considéré comme la méthyléthylpropylamine. Quant au résidu, traité par le zinc en poussière, il fournit abondamment du phénanthrène.

Les auteurs représentèrent la suite des réactions par les formules suivantes



Ces résultats offraient un très grand intérêt, car ils établissaient la présence certaine dans la morphine d'un noyau phénanthrénique, peut-être même phénanthrénequinoléique, si on pouvait

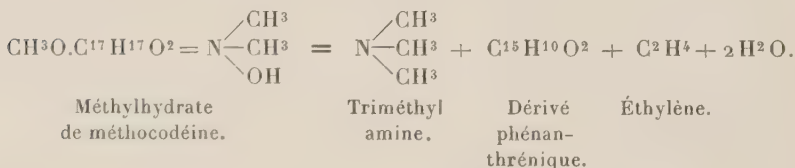
démontrer que le groupe propyle existant dans la base méthyléthylpropylamine faisait primitivement partie d'un noyau azoté fermé.



Or la formation de pyridine dans la distillation de la morphine, en présence de poudre de zinc, renforçait cette opinion. De plus, la narcotine, fournissant, par oxydation, un produit pyridique, il était permis d'induire que les autres alcaloïdes de l'opium devaient contenir ce même anneau pyridique.

5° Cette interprétation était pourtant en contradiction avec une observation de Wertheim (1). Ce chimiste avait obtenu de la méthylamine en chauffant la morphine avec une solution concentrée de potasse; ce qui ne pouvait se concevoir qu'en admettant la liaison à l'azote d'un groupe méthyle.

Hesse (2) ayant répété avec la méthocodéine (α -méthylmorphiméthine) les réactions de Vongerichten et Schrötter, obtint le même dérivé non azoté : $\text{C}^{15}\text{H}^{10}\text{O}^2$, mais trouva que la base était la triméthylamine, et qu'il se dégageait de l'éthylène dans l'opération. Il représenta ce dédoublement par l'équation :



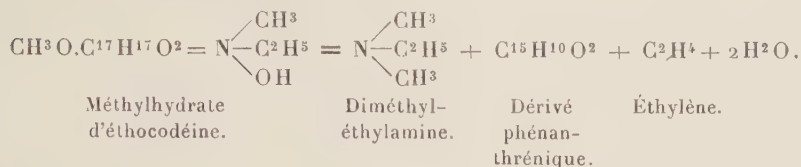
Devant ces résultats contradictoires, Vongerichten recommença ses expériences.

Il constata que la base qu'il avait prise pour la méthyléthylpropylamine était en réalité la diméthyléthylamine. L'observation ainsi rectifiée lui montra que la décomposition du méthylhydrate

(1) WERTHEIM, *Liebig's Annalen*, t. LXXIII, 1850, p. 208.

(2) HESSE, *Liebig's Annalen*, t. CCXXII, 1883, p. 203.

d'éthocodéine s'effectuait d'une manière analogue à celle du dérivé correspondant de la méthocodéine



Comme on avait, dans cette réaction, introduit un reste éthyle (formation d'éthocodéine), et un groupe méthyle (production de l'iodométhylate d'éthocodéine, transformé par la suite en méthylhydrate), il s'en suivait que, dans la codéine ou la morphine, un groupe méthyle se trouvait lié à l'azote. Le même résultat découlait de la formation de triméthylamine dans l'essai de Hesse. Le dosage direct du méthyle, au moyen de la méthode de Herzig et Meyer à partir de la morphine, confirma cette manière de voir.

6° Ces expériences montraient toutefois que la décomposition, au moyen du procédé d'Hofmann, différait, ici, du processus habituel observé avec les composés cycliques azotés. En effet, la production d'éthylène paraissait inexplicable.

C'est alors que Knorr ⁽¹⁾ reprit l'étude des produits de décomposition à partir du méthylhydrate de méthocodéine (méthylhydrate d' α -méthylmorphiméthine). Il s'attacha particulièrement à déterminer la nature exacte de la base produite dans la réaction. Il compara les chloroaurate et chloroplatinate de cette base avec les mêmes sels de triméthylamine; il conclut à leur complète identité.

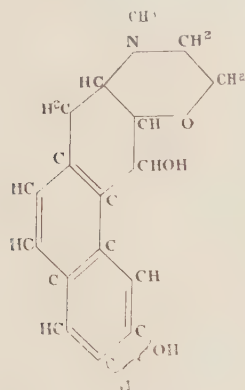
Puisque la formule de la morphine est en C^{17} , que 14 atomes de carbone appartiennent à un groupe phénanthrénique, qu'un 15° est lié à l'azote à l'état de méthyle, il en résulte que la morphine ne peut renfermer de noyau pyridique.

En outre, en traitant la méthocodéine (α -méthylmorphiméthine) par l'anhydride acétique, Knorr obtint l'acétylméthyl-dioxyphénanthrène, et le dérivé acétylé d'une base oxygénée.

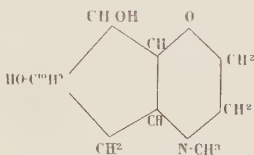
Le dérivé acétylé basique, saponifié, donna l'éthanoldiméthylamine ou oxéthyl-diméthylamine $\text{OH}.\text{CH}^2.\text{CH}^2.\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ | \\ \text{CH}^3 \end{array}$, qu'il fut

(1) KNORR, *Ber. d. d. Chem. Gesel.*, t XXII, 1889, p. 181, 1113 et 2081.

comme un dérivé oxazinique et de la représenter par la formule suivante, qui rendait compte de tous les faits observés jusque là.

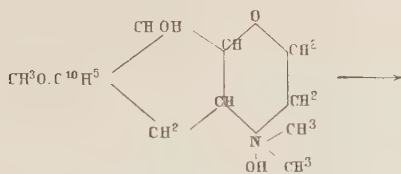
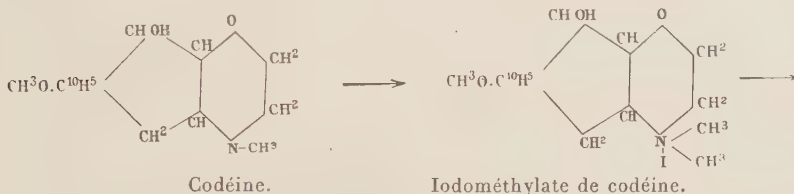


Morphine (1^{re} formule de Knorr).

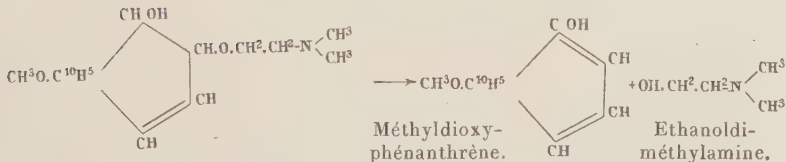


Morphine.

La transformation de la codéine en méthylmorphiméthine et le dédoublement de celle-ci sous l'influence de l'anhydride acétique s'expliqueraient de la manière suivante :



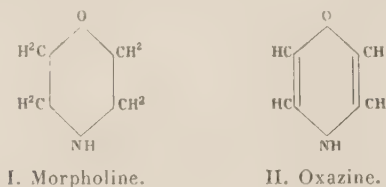
Méthylhydrate de codéine
(hydroxyde d'ammonium quaternaire).



Dans le but de vérifier la structure qu'il attribuait à la morphine, Knorr essaya de préparer synthétiquement des corps de structure analogue, pour en étudier les propriétés chimiques et l'action physiologique. Il dénomma ces corps : morpholines.

Résultats fournis par l'étude des morpholines.

1° Pour Knorr, la morphine dériverait d'un noyau hypothétique, la morpholine (I), correspondant à l'oxazine (II) :



La morpholine fut obtenue en traitant la diéthanolamine de Wurtz ⁽¹⁾ $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$, par les agents de condensation, par exemple, en chauffant cette base avec de l'acide chlorhydrique concentré, en tubes scellés ⁽²⁾ :



La morpholine, ainsi que ses dérivés substitués à l'azote, méthylmorpholine ou phényl-morpholine ⁽³⁾, ne possède pas de propriétés analogues à celles de la morphine. Par contre, la phénomorpholine ⁽⁴⁾ se montre, dans ses réactions, tout à fait comparable à la tétrahydroquinoléine et présente des propriétés physiologiques se rapprochant de celles de l'alcaloïde.

La phénomorpholine fut obtenue par cyclisation oxazinique de

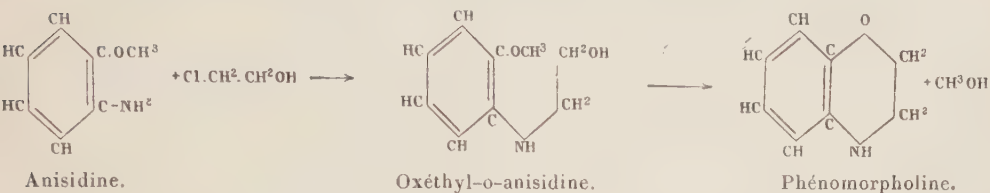
⁽¹⁾ WURTZ, *Comptes rendus*, t. XLIX, 1859, p. 898.

⁽²⁾ KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXX, 1897, p. 909, 915 et 918.

⁽³⁾ KNORR et MATTHES, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXI, 1898, p. 1069.

⁽⁴⁾ KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXII, 1899, p. 736.

l'oxéthyl-o-anisidine, préparée en traitant l'éther méthylique de l'orthoamidophénol par la monochlorhydrine du glycol.



Soumise à l'action de l'iodeure de méthyle, la phénomorpholine se transforme en iodométhylate de méthylphénomorpholine. Celui-ci se décompose, sous l'influence de la soude, en donnant l'éther vinylique du diméthyl-o-amidophénol (1).



Cette transformation ne rappelle donc pas celle qui conduit à la méthylmorphiméthine, où, suivant les conceptions admises, l'ouverture du noyau oxazinique s'effectuerait en détachant la fonction aminée.

2° Cette différence essentielle parut à Knorr prendre son origine dans la nature exclusivement aromatique du noyau benzénique de la phénomorpholine, alors que, dans la morphine, le noyau voisin du groupe aminé se trouve en partie hydrogéné.

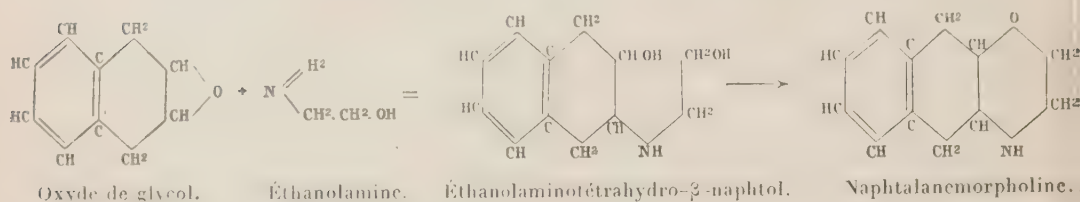
La découverte par Bamberger et Lodter (2) de l'éther oxyde du glycol tétrahydronaphtalénique, et la description, par ces savants, de nombreuses bases dont les propriétés rappelaient celles des alcaloïdes, conduisit Knorr à utiliser ce composé pour vérifier son opinion.

En traitant l'éther oxyde du glycol naphtalénique par l'éthanol-

(1) KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXII, 1899, p. 734.

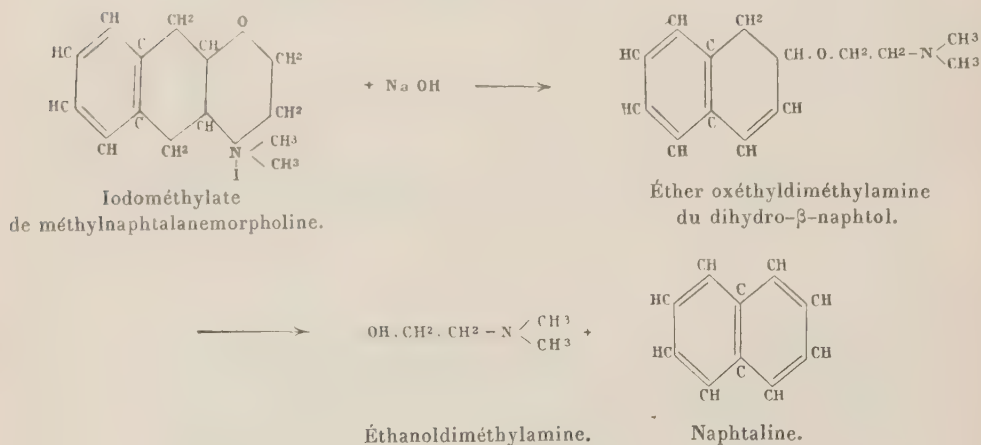
(2) BAMBERGER et LODTER, *Liebig's Annalen*, t. CCLXXXVIII, 1894, p. 89.

mine, il obtint l'éthanolaminotétrahydro-β-naphtol, que l'action des agents de condensation transforma en naphtalanemorpholine (1) :



La naphtalanemorpholine est une base forte, très stable; elle ne s'altère pas par distillation à la pression atmosphérique; elle donne des sels à réaction neutre; enfin, elle précipite par les réactifs généraux des alcaloïdes.

L'iodométhylate de méthylnaphtalanemorpholine, soumis à l'action de la soude, se décompose en éther du dihydro-β-naphtol, puis, en éthanoldiméthylamine et naphtaline :



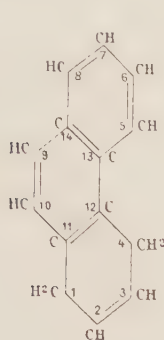
Cette décomposition est semblable à celle de la méthylmorphiméthine, qui conduit à la même base et à un dérivé phénanthrénique.

3° Toutefois, on doit remarquer la facilité avec laquelle l'éther du dihydronaphtol subit la deuxième transformation. La simple

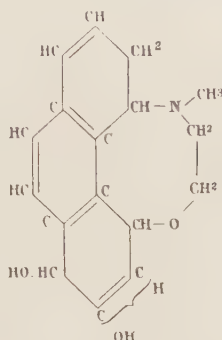
(1) KNORR, *Liebig's Annalen*, t. CCCVII, 1899, p. 171.

addition d'un peu d'acide chlorhydrique à sa solution aqueuse, suffit pour provoquer un dépôt immédiat de naphthaline; la méthylmorphiméthine, au contraire, doit être traitée par l'anhydride acétique, à une température de 180°, maintenue pendant plusieurs heures, pour subir la transformation analogue.

Pour expliquer cette décomposition difficile de la base méthinique, Knorr admit que la méthylmorphiméthine était un dérivé d'un paradihydrophénanthrène.



Paradihydrophénanthrène.



Morphine (2° formule de Knorr).

Par suite, dans la morphine, le noyau oxazinique, au lieu d'être placé en *ortho* sur le reste phénanthrénique, se trouverait en position *peri* ou *meso*, c'est-à-dire en 1-10 ou en 4-5, l'hydroxyle alcoolique étant en 4 ou en 1. Knorr préféra la disposition *meso*, l'hydroxyle alcoolique se trouvant alors en 1 (1).

Résultats fournis par l'étude des composés oxyphénanthréniques dérivés de la morphine.

1. O. Fischer et Vongerichten (2), en chauffant l'iodométhylate d'acétylcodéine avec l'anhydride acétique, en présence d'acétate d'argent, obtinrent un acétoxyméthoxyphénanthrène, identique à celui isolé plus tard par Knorr, dans le dédoublement de la méthylmorphiméthine (3). Ce composé, saponifié, donna le méthylidioxypénanthrène, et celui-ci, par l'action de l'acide iodhydrique, se

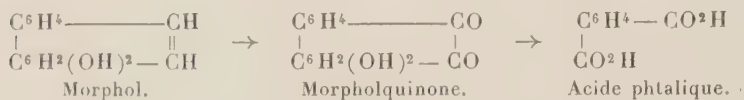
(1) KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXII, 1899, p. 747.

(2) FISCHER et VONGERICHTEN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XIX, 1886, p. 794.

(3) KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXVII, 1894, p. 1145.

transforma en un dioxyphénanthrène $C^{13}H^{10}O^2$, qui fut dénommé « Morphol ». Le morphol, par acétylation, donna le diacétylmorphol.

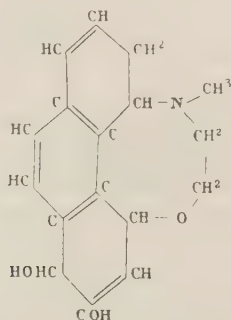
L'oxydation du diacétylmorphol conduisit à la diacétylmorpholquinone, d'où, par saponification, dérive la morpholquinone (¹). Cette dernière, traitée par le permanganate de potassium, donne de l'acide phthalique. Il résulte de ce fait que, dans le morphol, les hydroxyles doivent être situés dans le même noyau benzénique.



La morpholquinone est isomérique avec l'alizarine et présente des propriétés semblables. Comme l'alizarine, elle est une matière colorante polygénétique ; elle tire en violet sur mordant d'alumine, en vert sur mordant de chrome ; en outre, son dérivé méthoxylé, comme celui de l'alizarine, est dépourvu de propriétés tinctoriales.

Il s'en suit que les groupes hydroxyles, dans la morpholquinone, doivent occuper la position *ortho*. Ceci est en accord avec la production d'acide protocatéchique (acide 3-4-dioxybenzoïque), observée par Barth et Weidel, lors de la fusion potassique de la morphine.

Tenant compte de ces faits, Knorr assigna la position 2 à l'hydroxyle phénolique de la morphine, c'est-à-dire au voisinage de la fonction alcoolique, qu'il avait placé en position 1.



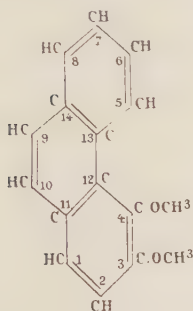
Morphine (3° formule de Knorr).

(¹) VONGERICHTEN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXI, 1898, p. 2924 et 3198.

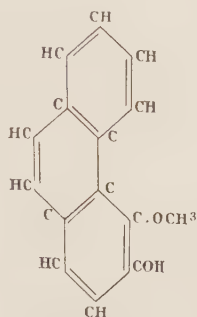
Or cette position, adoptée pour l'hydroxyle phénolique, se trouva bientôt en contradiction avec les résultats qu'obtinrent Pschorr et ses élèves, dans l'étude du méthylmorphol.

2. La synthèse, réalisée par Pschorr et Sumuléanu ⁽¹⁾, du 3-4 diméthoxyphénanthrène, avec lequel le diméthylmorphol fut identifié ⁽²⁾, situait les hydroxyles.

La production, également par synthèse, du 3-oxy-4-méthoxyphénanthrène ⁽³⁾, différent du méthylmorphol, indiquait que, dans le produit de dédoublement de la codéine, l'hydroxyle méthylé occupait la position 3 du noyau phénanthrénique. En conséquence, on devait, dans la morphine, placer l'oxyhydrile phénolique en position 3 et non en position 2.



3-4-diméthoxyphénanthrène
(méthylmorphol).



3-oxy-4-méthoxyphénanthrène.

3. L'obtention d'un dérivé trioxyphénanthrénique, par la décomposition d'un produit d'oxydation de la codéine, devait également amener une modification dans la situation de l'hydroxyle alcoolique.

En traitant la codéine par le permanganate de potassium en solution acétonique ⁽⁴⁾, ou par le chromate de potassium, en solution aqueuse et en présence d'acide sulfurique, on transforme le groupement alcool secondaire de l'alcaloïde en groupement cétonique.

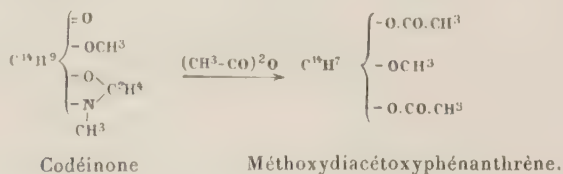
⁽¹⁾ PSCHORR et SUMULEANU, *Ber. d. d. Chem., Ges.*, t. XXXIII, 1900, p. 1810.

⁽²⁾ VONGERICHTEN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIII, 1900, p. 1824.

⁽³⁾ PSCHORR et SUMULEANU, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIII, 1900, p. 1822.

⁽⁴⁾ KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVI, 1903, p. 3067.

La codéine $C^{18}H^{19}NO^3$, ainsi obtenue, fournit une oxime avec l'hydroxylamine; elle reproduit la codéine sous l'influence des agents réducteurs. Soumise à l'action de l'anhydride acétique, la codéine se dédoubla en acétyléthanolméthylamine et méthoxydiacétoxyphénanthrène (1) :



Ce dernier composé put être transformé en triméthoxyphénanthrène, qui se montra identique au 3-4-6-triméthoxyphénanthrène, obtenu par synthèse (2).

Dès lors, les positions 3-4-6 pour les oxygènes de la codéine étaient établies expérimentalement.

4. L'étude du *méthylmorphénol*, préparé depuis longtemps par Vongerichten (3) et par Hesse (4) devait permettre de préciser les fonctions dans lesquelles sont engagés les trois atomes d'oxygène de la codéine.

L' α -méthylmorphiméthine fut traitée à chaud par la potasse alcoolique. Dans ces conditions, elle s'isomérisa et donna la β -méthylmorphiméthine.

L'iodométhylate de la β -méthylmorphiméthine conduisit à l'hydroxyde d'ammonium correspondant, et celui-ci se scinda, sous l'action de la chaleur, en triméthylamine, éthylène et méthylmorphénol : $(C^{15}H^{10}O^2)$.

Traité par l'acide iodhydrique, le méthylmorphénol donna le morphénol; d'autre part, Vongerichten avait obtenu ce même composé, en chauffant l'iodométhylate de β -méthylmorphiméthine avec la potasse alcoolique.

Le morphénol montra les caractères d'un composé monophéno-

(1) KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVI, 1903, p. 3074.

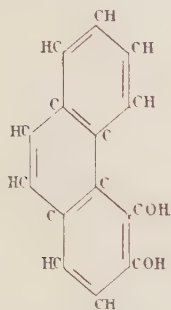
(2) PSCHORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXV, 1902, p. 4400 et 4410.

(3) VONGERICHTEN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXIX, 1896, p. 67.

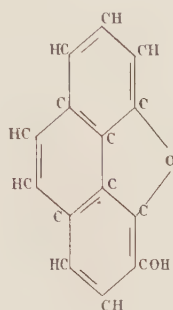
(4) HESSE, *Liebig's Annalen*, t. CCXXII, 1883, p. 203.

lique. Distillé en présence de poudre de zinc, il donna du phénanthrène. Réduit à l'aide du sodium et de l'alcool, il se transforma en morphol. Ceci établit les relations existant entre ces deux composés.

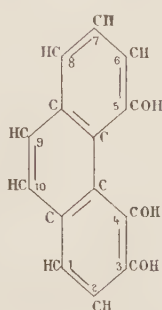
Le deuxième atome d'oxygène du morphénol donne donc naissance, par réduction, à un hydroxyle phénolique : il se trouve, par conséquent, vraisemblablement en liaison éther-oxyde, ce qui explique son caractère indifférent.



I. Morphol.



II. Morphénol.



III. 3, 4, 5, trioxyphénanthrène.

La constitution (II), ainsi admise pour le morphénol, fut vérifiée plus tard. Vongerichten et Dittmer ⁽¹⁾ le transformèrent en effet, par fusion potassique, en trioxyphénanthrène, dont le dérivé triméthoxylé se montra identique au 3-4-5-triméthoxyphénanthrène, obtenu synthétiquement par Pschorr, Zeidler et Dickhäuser ⁽²⁾.

5. De l'ensemble de ces relations, on pouvait dès lors faire une nouvelle et plus exacte répartition des trois atomes d'oxygène dans la morphine.

a. Un atome d'oxygène, faisant partie d'un hydroxyle phénolique, se trouve en 3 ; il est à l'état de méthoxyle dans la codéine.

b. Le deuxième atome d'oxygène, faisant partie d'un hydroxyle alcoolique, se trouve en position 6.

c. Le troisième atome d'oxygène est en position 4.

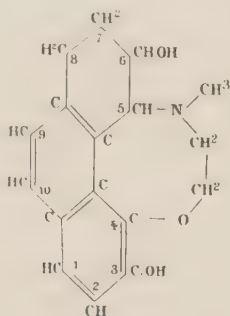
Dans la production de morphol, à partir de l' α -méthylmorphimé-

⁽¹⁾ VONGERICHTEN et DITTMER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 1718.

⁽²⁾ PSCHORR, ZEIDLER et DICKÄUSER, *Liebig's Annalen.*, t. CCCXCI, 1910, p. 40.

thine, la fonction phénolique nouvelle se produit aux dépens de cet atome d'oxygène indifférent ou oxazinique, l'hydroxyle alcoolique étant éliminé.

La formule suivante, proposée dès 1903 par Knorr pour la morphine, tenait compte de ces résultats ⁽¹⁾.



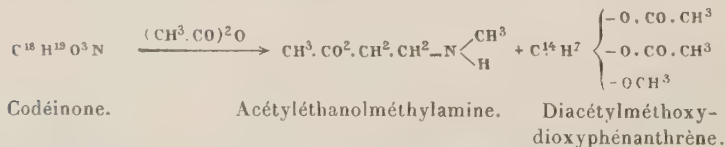
Morphine (4^e formule de Knorr).

La formation de morphénol se trouvait pourtant difficile à interpréter. Il paraissait peu vraisemblable de considérer ce composé comme provenant d'une réaction secondaire, créant une liaison oxydique.

L'hypothèse oxazinique, prise ici en défaut, se montre aussi incapable de rendre compte de l'extrême facilité avec laquelle on pouvait, dans le cas du dédoublement, isoler du noyau total, le groupement $\text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{N} - \text{CH}^3$.

Résultats fournis par l'étude de la codéinone.

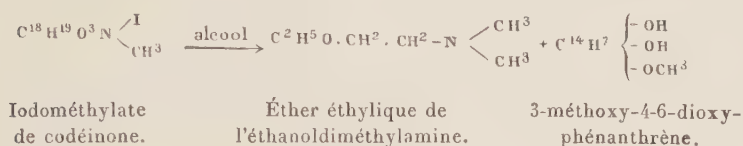
1. La codéinone, résultant de l'oxydation de la fonction alcoolique libre de la codéine, chauffée avec l'anhydride acétique, se dédoubla directement en acétyléthanolméthylamine et en diacétylméthoxydioxyphénanthrène ⁽²⁾.



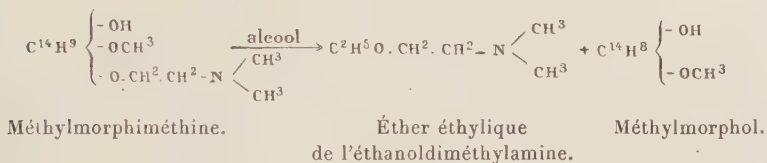
⁽¹⁾ KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVI, 1903, p. 3074.

⁽²⁾ KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVI, 1903, p. 3081.

2. En tant que base tertiaire, la codéïne donna un iodométhyate qui, par simple chauffage avec l'alcool, en opérant en tubes scellés et à une température voisine de 160°, se décomposa en éther éthylique de l'éthanoldiméthylamine et en 3-méthoxy-4-6-dioxyphénanthrène (1).



Les méthylmorphiméthines α ou β (2), la première se transformant en la seconde dans la réaction, chauffées avec de l'éthylate de sodium en tubes scellés et à 150°, fournirent le même composé basique et le méthylmorphol.



Or, le diméthylaminoéthyléther n'est pas un produit primaire du dédoublement; d'autre part, il ne se forme pas par éthérification de l'éthanoldiméthylamine, ainsi que l'a montré l'étude de l'action de l'alcool et de l'éthylate de sodium sur l'aminoalcool; par suite, on est autorisé à admettre que le chaînon — C.C.N — se trouve éliminé sous forme de vinyl diméthylamine :



Un semblable composé pourrait en effet se combiner : (a), à l'alcool, pour donner un diméthylaminoéther; (b), à l'acide acétique, pour fournir l'éther acétique de l'aminoalcool.

(1) KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVII, 1904, p. 3499.

(2) KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVII, 1904, p. 3493.

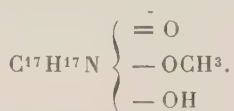
La démonstration directe de cette conception n'a pas été fournie ; les recherches pour obtenir la vinyl-diméthylamine à partir de la β -chloréthyl-diméthylamine n'ont pas réussi. Toutefois, en acceptant cette hypothèse très vraisemblable, la formation d'éthanoldiméthylamine, dans les réactions mentionnées, ne doit plus être considérée comme provenant d'un dédoublement hydrolytique dans lequel l'oxygène indifférent donnerait naissance à l'hydroxyle de l'aminoalcool. De là résulte que, dans les méthylmorphiméthines, il y a un atome d'oxygène en liaison oxydique et que, dans les alcaloïdes, le complexe — C.C.N — est lié directement au noyau phénanthrénique.

Un argument en faveur de cette manière de voir fut fourni par les observations suivantes.

3. La codéinone, sous l'influence d'agents réducteurs ⁽¹⁾; chlorure stanneux en milieu chlorhydrique, par exemple, se transforme en un nouveau composé, également cétonique, C¹⁸H²¹NO³. Comme ce composé s'obtient aussi en traitant la thébaine par les mêmes réactifs, il a été appelé thébainone.

La thébainone fournit une oxime ; elle renferme un méthoxyle, caractérisé par la méthode de Zeisel ; elle contient un hydroxyle phénolique, comme l'attestent la solubilité dans les alcalis, la formation d'un sel monosodique et d'un éther acétique ; enfin, elle présente les caractères d'une base tertiaire.

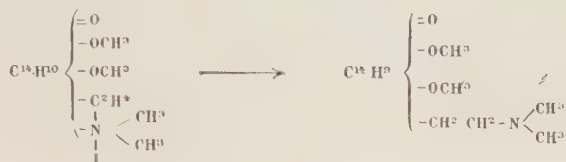
On peut, dans la formule de ce composé, mettre en évidence les fonctions oxygénées de la manière suivante :



L'éthérification de l'hydroxyle phénolique put être réalisée au moyen du diazométhane ou de l'iodure de méthyle. Dans ce dernier cas, il se forma en outre un iodure d'ammonium quaternaire ; or, l'iodométhylate de méthylthébainone, traité par les alcalis, fournit une base méthylée tertiaire renfermant le même nombre d'atomes de carbone. Ceci implique l'ouverture du

(¹) KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3171.

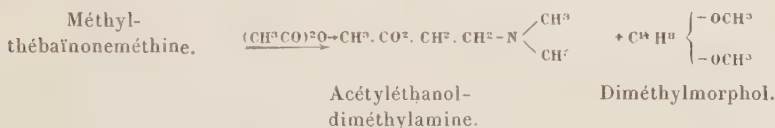
complexe azoté :



Iodométhylate de méthylthébaïne.

Méthylthébaïnonéméthine.

De plus, la base méthinique se dédoubla par l'action de l'anhydride acétique en acétyléthanoldiméthylamine et diméthylmorphol (1).



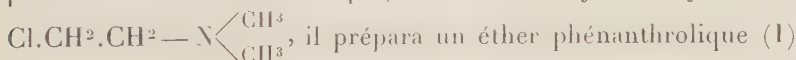
Comme il n'existe pas ici d'oxygène indifférent, il en résulte que, dans la thébaïne, et partant, dans la codéine (les relations entre ces alcaloïdes étant, ainsi qu'il vient d'être indiqué, des plus étroites), le complexe — C.C.N — fait partie d'une chaîne cyclique.

L'hypothèse du groupement oxazinique perd, de ce fait, toute son importance.

La scission qui se produit alors entre deux atomes de carbone, par exemple dans le cas de la codéinone, par simple chauffage avec l'alcool, peut facilement s'expliquer par la nature hydroaromatique, qui favorise la mobilité des groupes substituants.

Résultats fournis par l'étude de diverses bases synthétiques oxyphénanthréniques.

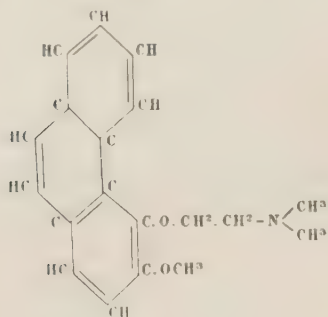
1. En faisant réagir les amines chlorées sur le dérivé sodé du méthylmorphol, Knorr (2) obtint, par voie synthétique, des composés intéressants. Par exemple, avec la chloréthyl diméthylamine :



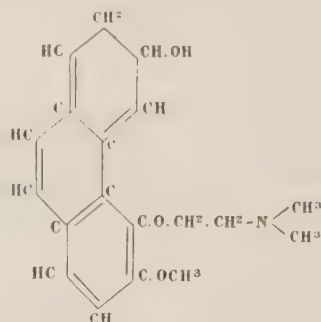
(1) KNORR et PSCHORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3172.

(2) KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3143.

qui devait présenter les relations les plus étroites avec l' α -méthylmorphiméthine (II), considérée comme dérivant de la codéine, dans l'hypothèse du noyau oxazinique.



I. Éther phénanthrolique.



II. α -méthylmorphiméthine.

Si la base méthinique présente la constitution (II), elle doit, dans ses dédoublements, se comporter comme l'éther phénanthrolique (I).

On pouvait d'abord s'attendre, par exemple, à transformer, par déshydratation, la méthylmorphiméthine en dérivé phénanthrolique (I). L'expérience démontra que cette transformation n'est pas réalisable.

2. De plus, la base synthétique, d'une part, et l' α -méthylmorphiméthine, d'autre part, offrirent des différences notables dans le degré de solidité avec lequel le groupement $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ est attaché au reste non azoté.

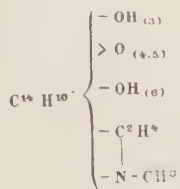
Ainsi, tandis que la méthylmorphiméthine fut décomposée par l'action de l'éthylate de sodium en diméthylaminoéthyléther : $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$, l'éther phénanthrolique (I) se montra tout à fait stable dans ces conditions.

L'étude comparée de l'action physiologique, entreprise par Kionka (1), fit en outre ressortir une distinction très nette entre ces deux composés.

La constitution de la méthylmorphiméthine paraît donc différente de celle de l'éther phénanthrolique.

(1) KIONKA, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3145.

3. De toutes ces observations, on peut déduire que, dans la morphine, le complexe $\text{CH}^2.\text{CH}^2.\text{N}.\text{CH}^3$ se trouve réuni au noyau phénanthrénique par une liaison de carbone à carbone, d'une part, de carbone à azote, d'autre part, et que l'oxygène indifférent est en liaison oxydique, comme dans le morphénol. Ce qui est résumé dans le schéma suivant :



Le complexe azoté existe-t-il sous forme d'une chaîne pyrroli-dique ou hydropyridique ?

Vongerichten ⁽¹⁾, en se basant sur la propriété de la morphine et de la codéine de se combiner avec l'aldéhyde formique, pour donner respectivement le dimorphylméthane et le dicodéylméthane, comme le fait l'isoquinoléine dans les mêmes conditions, admettait, dès 1896, une chaîne hydropyridique. Il trouvait, pour sa conception, un appui dans l'observation de Cazeneuve ⁽²⁾, qui avait obtenu des matières colorantes en condensant ces deux alcaloïdes avec la nitrosodiméthylaniline. Enfin, l'existence d'un noyau pyridique permettait seule d'expliquer la production de morphidine ou phénanthrènequinoléine.

Ces vues de Vongerichten ne reposaient cependant sur aucun fait précis; toutefois, la facilité avec laquelle la liaison azotée se rompt, prouve que les points d'attache du complexe — C.C.N — doivent se trouver dans la partie hydrogénée de l'alcaloïde.

Détermination de la nature du noyau phénanthrénique dans la morphine.

1. L'examen des propriétés de la codéine et de la morphine démontra, par les substitutions que l'on y put opérer, la présence, dans ces composés, d'un noyau purement aromatique.

L'obtention de dérivés chlorés, bromés, nitrés, nitrosés, offrit

(1) VONGERICHTEN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXIX, 1896, p. 65.

(2) CAZENEUVE, *C. R. Acad. Sc.*, t. CXII, 1891 p. 865; t. CXIII, 1891, p. 746.

de grandes analogies avec la production des mêmes composés à partir d'un phénol.

Le dédoublement des bases méthiniques, dérivant des composés halogénés de la codéine, conduisit à des méthylmorphols halogénés, les atomes d'halogène se trouvant dans le noyau (I) du phénanthrène (1).

En outre, la codéine, traitée par un mélange d'acide sulfurique et d'anhydride acétique, fournit à Knorr, Hørlein et Staubach (2) un dérivé diacétylé. Ce composé, vraisemblablement identique au produit décrit par Causse (3) comme diacétylcodéine, est une acétoacétylcodéine conduisant à un acétométhylmorphol



Or, l'on sait avec quelle facilité un atome d'hydrogène peut, dans le cas des phénols plurivalents, être remplacé par le groupe acétyle CH^3CO : exemples, formation de résacétophénone, en traitant la résorcine par l'acide acétique et le chlorure de zinc; d'acétopyrocatéchine, par l'action du chlorure acétique sur la pyrocatéchine; etc.

La production d'acéto-acétylcodéine se trouvait donc en accord avec la nature de dérivé de la pyrocatéchine que l'on était conduit à admettre dans le noyau (I) du squelette phénanthrénique.

Enfin, la production de déhydromorphine sous l'action des oxydants faibles ou même sous l'action des ferments oxydants, qui rappelle la formation de dérivés des phénols, déhydrocarvacrols, dithymols, etc., obtenus dans des conditions identiques, confirme cette opinion.

2. L'existence d'un noyau hydroaromatique (III) se déduit de la constitution du dérivé trioxyphénanthrénique provenant de la codéinone.

3. Or, la production de codéinone, par oxydation chromique, fut accompagnée de la formation d'un autre dérivé oxygéné, la proportion de ce dernier composé était d'autant plus grande que

(1) VONGERICHTEN et WEILINGER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1904, p. 857.

(2) KNORR, HØRLEIN et STAUBACH, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLII, 1909, p. 3511 et 3521.

(3) CAUSSE, *C. R. Acad. Sc.*, t. CXXVIII, 1899, p. 181.

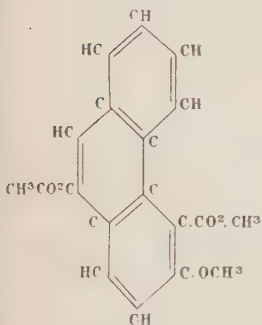
la température à laquelle se réalisait l'opération, était plus basse.

En traitant la codéine par le chromate de potassium en milieu sulfurique à 5°, on obtint presque exclusivement une base nouvelle, l'oxycodéine $C^{18}H^{21}NO^4$ ⁽¹⁾, qui, étant insoluble dans les alcalis, ne possédait donc pas de fonctions phénoliques; elle contenait deux oxhydrides alcooliques, puisqu'elle put donner un dérivé diacétylé.

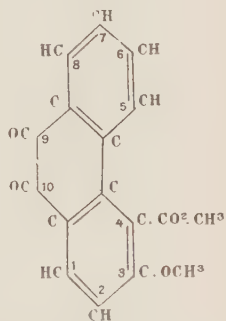
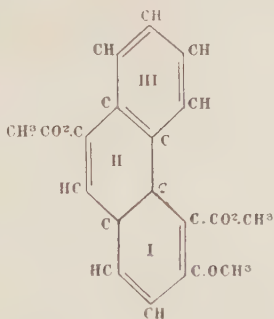
L'application de la méthode d'Hofmann à l'oxycodéine conduisit à un iodométhylate, qui, sous l'influence des alcalis, se transforma en oxyméthylmorphiméthine ⁽²⁾. Celle-ci, soumise à l'action de l'anhydride acétique, se dédoubla en acétyléthanoldiméthylamine et méthyldiacétyltrioxyphénanthrène; dans des conditions identiques, la méthylmorphiméthine fournit le même dérivé azoté et l'acétylméthylmorphol.

Il y a donc entre le trioxyphénanthrène, provenant de l'oxyméthylmorphiméthine, et le morphol, provenant de la méthylmorphiméthine, la même relation qu'entre l'oxycodéine et la codéine.

Or, l'oxydation du méthyldiacétyltrioxyphénanthrène fournit la méthylacétylmorpholquinone ⁽³⁾, c'est-à-dire le composé dihydroxylé en 3 et 4. Il en résulte que le troisième hydroxyle, disparu dans l'oxydation, était fixé sur l'un des deux atomes de carbone devenus cétoniques, soit le carbone 9, soit le carbone 10. Le méthyldiacétyltrioxyphénanthrène répond donc à l'une des deux formules suivantes :



Méthyldiacétyltrioxyphénanthrène.



Méthylacétylmorpholquinone.

(1) KNORR et ACH, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVI, 1903, p. 3067.

(2) KNORR et SCHNEIDER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 1414.

(3) KNORR et HÖRLEIN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 3252.

4. On doit déduire de ces faits qu'une fonction alcoolique a été créée sur le pont phénanthrénique en 9-10, lors de la production d'oxycodéine, et que ce pont est dihydrogéné dans la codéine.

Ainsi, des trois noyaux du phénanthrène, le premier est purement aromatique, le second est dihydrogéné, enfin le troisième est hydroaromatique.

**Résultats obtenus dans la recherche de la position
de la liaison azotée du complexe —CH²—CH²—N—CH³.**

1. L'oxycodéine, comme il a été indiqué, se différencie de la codéine par un oxhydryle alcoolique en plus. Lors de la transformation de l'oxycodéine en la base méthinique, c'est-à-dire lors de la rupture de la liaison azotée, le composé obtenu fut l'oxyméthylmorphiméthine. Celle-ci ne fournit plus qu'un dérivé monoacétylé, comme la méthylmorphiméthine, mais elle présente un caractère cétonique, mis en évidence par la production d'oxime et de semicarbazone, d'où la nouvelle désignation *cétodihydrométhylmorphiméthine* (¹), destinée à rappeler cette propriété.

L'oxygène, en 9 ou 10, manifestant sa nature cétonique au moment de la séparation de la chaîne azotée (l'azote, ammonium quaternaire dans l'iodométhylate d'oxycodéine, est tertiaire dans la *cétodihydrométhylmorphiméthine*), ceci apporte une preuve en faveur de la fixation du complexe CH².CH².N.CH³ sur les carbones 9 ou 10 du noyau phénanthrénique.

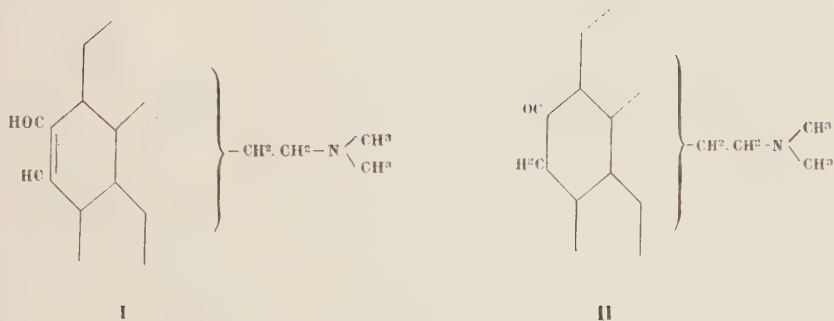
L'hydroxyle introduit dans la codéine serait tertiaire et occuperait la même place que la chaîne latérale azotée.

2. Dans la formation de la base méthinique (²), à partir de l'iodométhylate, l'ouverture de la chaîne, accompagnée de l'élimination de l'acide iodhydrique, donnerait naissance au composé (I), qui se transformerait ensuite en la forme cétonique correspon-

(¹) KNORR et HÖRLEIN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 2042.

(²) KNORR et EINBECH, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 1980.

dante (II) :



Ces propriétés intéressantes de la cétodihydrométhylmorphiméthine trouvent leur explication dans l'influence du noyau hydroaromatique (III) de l'anneau phénanthrénique.

Dans le phénanthrène lui même, le noyau médian possède des propriétés singulières, qui doivent être attribuées à un affaiblissement de son caractère aromatique. Il subit, en effet, le changement en quinone, par oxydation; d'autre part; il y a remplacement direct d'halogènes ou de restes d'amines par des hydroxyles, lorsque ces substituants occupent la position 9 ou 10.

Or, dans l'oxyméthylmorphiméthine, le noyau (III) est hydroaromatique, le caractère aromatique du noyau médian s'en trouve amoindri; il en résulte qu'un hydroxyle fixé en 9 ou 10 ne présente plus les caractères d'un phénol, mais montre les réactions d'un alcool tertiaire non saturé. Quant à la transformation de cet alcool tertiaire en composé saturé, elle est à rapprocher de la transformation de l'iodométhylate de cinchonine en méthylcinchotoxine, de l'iodométhylate d'hydrastine en méthylhydrastéine, de l'iodométhylate de narcotine en narcéine.

Quoiqu'il en soit, les propriétés si curieuses du produit de dédoublement de l'oxycodéine, apparaissent en même temps que l'ouverture du noyau azoté et cela autorise à admettre la fixation de l'azote en 9 ou 10.

On accepta de préférence la liaison en 9 et on apportait ainsi un argument précieux à Pschorr, qui, dès 1902, proposait une formule pyridique pour la morphine.

L'étude ultérieure de l'apomorphine devait fournir un appui à son hypothèse.

Données fournies par l'étude de l'apomorphine.

1. Matthiessen et Wright ⁽¹⁾, puis Mayer ⁽²⁾, montrèrent que la morphine, soumise à l'action de l'acide chlorhydrique concentré, à une température voisine de 150°, se transformait, par perte d'une molécule d'eau, en apomorphine. Mais Pschorr, Jaeckel et Fecht constatèrent que cette déshydratation était accompagnée d'une modification importante de la molécule alcaloïdique ⁽³⁾.

Tandis que la morphine ne possède qu'un hydroxyle phénolique, l'apomorphine en possède deux. Des trois atomes d'oxygène de la morphine, le seul qui puisse donner lieu à la formation d'un nouvel hydroxyle phénolique, est l'atome d'oxygène indifférent, puisque, des deux autres, l'un est déjà phénolique, l'autre, l'hydroxyle alcoolique, donne lieu à l'élimination de l'eau.

L'apomorphine, composé diphénolique, éthérifiée par le diazo-méthane, fournit la diméthylapomorphine, base tertiaire que l'action de l'iodure de méthyle transforma en iodure d'ammonium quaternaire. Celui-ci, traité par la soude, fournit la diméthylapomorphiméthine, base tertiaire.

L'azote, quaternaire dans l'iodométhylate, est tertiaire dans la base méthinique.

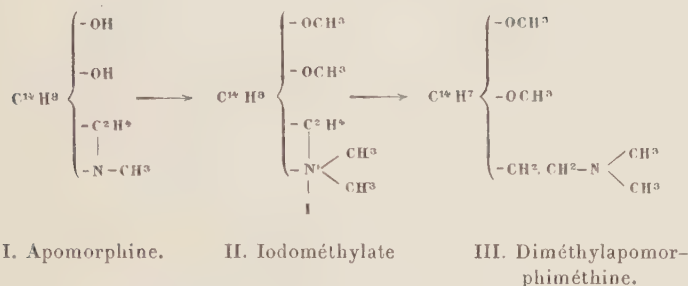
Il s'en suit que le complexe $\cdot\text{CH}^2\cdot\text{CH}^2\cdot\text{N}\cdot\text{CH}^3$ est, dans l'apomorphine, engagé dans un noyau cyclique. Comme ici l'oxygène indifférent de la morphine n'existe plus, étant devenu phénolique, il faut admettre l'absence d'oxygène dans la chaîne azotée. Il en résulte qu'on peut représenter l'apomorphine par le schéma (I), l'iodométhylate de diméthylapomorphine, par (II), et la base méthinique

(1) MATTHIESSEN et WRIGHT, *Proceedings of the royal Society of London*, t. VII, 1869, p. 364.

(2) MAYER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. IV, 1871, p. 121.

(3) PSCHORR, JAECKEL et FECHT, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXV, 1902, p. 4377.

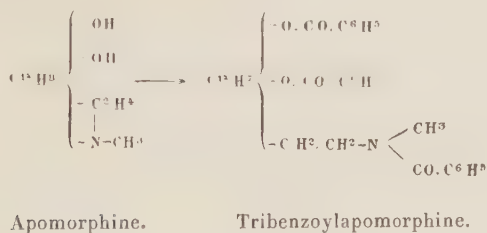
correspondante, par (III) (1) :



2. L'apomorphine, en tant que composé diphénolique, peut donner un dérivé dibenzoylé, quand on la traite par le chlorure de benzoyle, en appliquant la technique de Schotten-Baumann. Cet éther dibenzoïque constitue une base tertiaire; il peut fixer une molécule d'iodure de méthyle pour se transformer en iodométhylate; sa saponification fournit l'apomorphine.

Quand, au contraire, on traite l'apomorphine par le chlorure de benzoyle à l'ébullition, il se forme un dérivé tribenzoylé, la tribenzoylapomorphine, dépourvue de propriétés basiques.

Cette réaction ne peut s'expliquer que par ouverture à l'azote du système .C.C.N. et fixation d'un reste benzoylé sur l'amine, devenue secondaire :

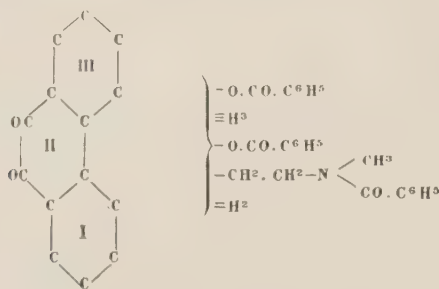


Par oxydation chromique (2), la tribenzoylapomorphine con-

(1) PSCHORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 1934.

(2) PSCHORR et SPANGENBERG, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 1995.

duit à la tribenzoylapomorphinequinone :



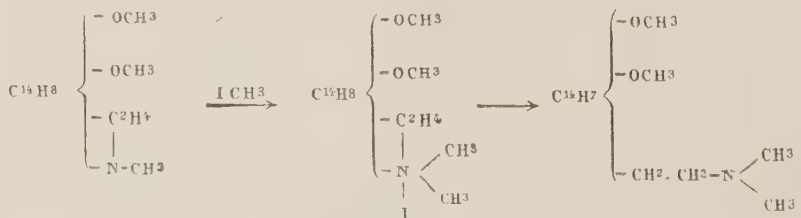
Tribenzoylapomorphinequinone.

Puisque cette quinone renferme tous les éléments de l'apomorphine, les atomes de carbone du noyau devenus quinoniques, ne peuvent plus porter aucune substitution carbonée dans l'apomorphine.

Comme, d'autre part, la chaîne $\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{N}.\text{CH}_3$ ne peut être fixée sur le noyau (I), purement aromatique, elle doit donc nécessairement être fixée sur le noyau (III) par un atome de carbone.

3. L'étude des produits de dégradation de l'apomorphine devait permettre de résoudre cette question.

En effet, on a vu que la diméthylapomorphine conduit, par méthylation, puis décomposition par les alcalis, à une nouvelle base tertiaire, la diméthylapomorphiméthine. Celle-ci, soumise à l'action de l'iodure de méthyle, fournit un iodométhylate, que la soude décomposa en triméthylamine et en un dérivé phénanthrénique possédant une chaîne latérale vinylique et donnant par oxydation un acide diméthoxyphénanthrèncarbonique :

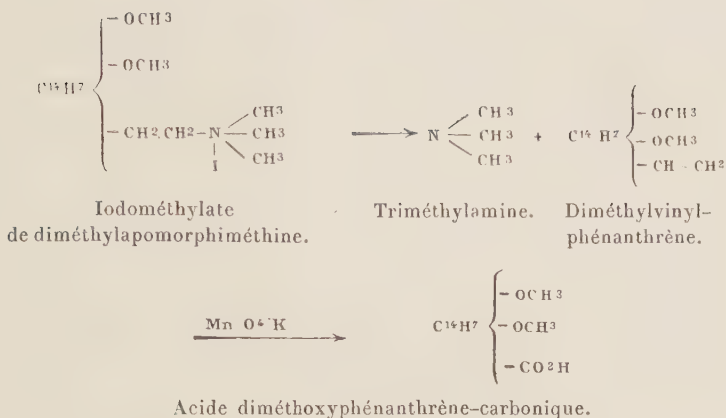


Diméthylapomorphine.

Iodométhylate
de diméthylapomorphine.

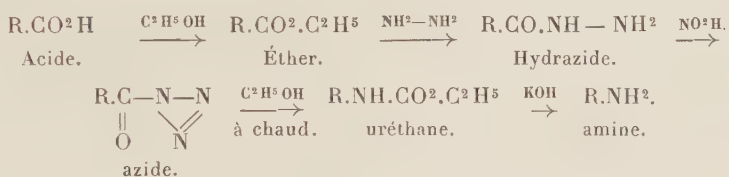
Diméthylapomorphiméthine.

et



4. La difficulté d'obtenir facilement par synthèse, les acides diméthoxyphénanthrénecarboniques ⁽¹⁾ conduisit Pschorr à transformer l'acide, provenant de la dégradation de l'apomorphine, en triméthoxyphénanthrène. Car les dérivés méthoxylés du phénanthrène, obtenus synthétiquement par sa méthode, devaient facilement se prêter à une identification.

Le procédé de Curtius ⁽²⁾ permet de remplacer dans un composé aromatique acide, le reste carboxyle par le reste amidogène NH², en utilisant la série des réactions suivantes :



L'amine diazotée conduit au sel de diazoïque, qu'il suffit de chauffer en solution aqueuse pour obtenir le phénol correspondant



Cette série d'opérations, appliquées à l'acide diméthoxyphénan-

⁽¹⁾ PSCHORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 3106.

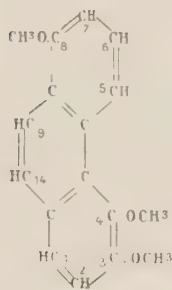
⁽²⁾ CURTIUS, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXVII, 1894, p. 779; t. XXIX, 1896, p. 1166.

thrènegcarbonique, donna le diméthyltrioxyphénanthrène, que la méthylation transforma en triméthoxyphénanthrène (1). Celui-ci se montra identique au 3-4-8-triméthoxyphénanthrène, préparé à partir du pseudothébaol et obtenu aussi synthétiquement par Pschorr et Busch (2).

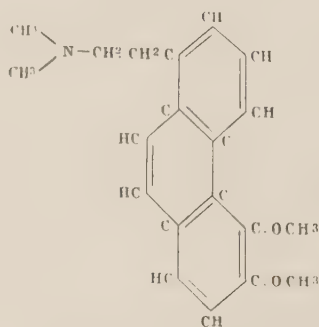
Les deux hydroxyles voisins doivent correspondre aux deux hydroxyles de l'apomorphine; la tribenzoylapomorphinequinone présente les mêmes réactions colorées que la diacétylmorpholquinone (diacétoxy-3-4-phénanthrènequinone); deux groupements benzoylés doivent s'y trouver en ortho et, par suite, en position 3-4.

Il en résulte que le méthoxyle 8 du triméthoxyphénanthrène correspond au carboxyle de l'acide diméthoxyphénanthrènegcarbonique. Comme, d'autre part, le carboxyle correspond au complexe $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}\cdot\text{CH}_3$, celui-ci doit être fixé en 8 par l'un de ses atomes de carbone.

La formule développée de la diméthylapomorphiméthine est donc :



3-4-8-triméthoxyphénanthrène.



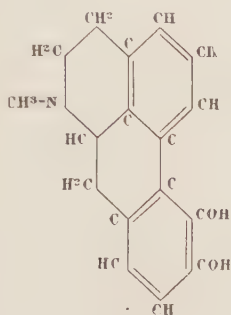
Diméthylapomorphiméthine.

5. Quant à l'attache azotée dans l'apomorphine, elle se déduit des recherches déjà mentionnées de Knorr et Pschorr sur l'oxyméthylmorphiméthine. Le double caractère céto-énolique, présenté par ce composé, établit que l'atome d'azote de la chaîne latérale azotée est, dans la morphine, fixé sur l'un des carbones pontaux 9 ou 10 de la chaîne phénanthrénique.

(1) PSCHORR, EINBECK et SPANGENBERG, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907 p. 1998.

(2) PSCHORR et BUSCH, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 2001.

Comme il n'y a aucune raison d'envisager un déplacement de l'azote lors de la formation de l'apomorphine, on est conduit, dans ce dernier cas, à admettre l'attache azotée en 9 ou 10, et la position 9 paraissant la plus probable, Pschorr représente l'apomorphine par le schéma suivant ⁽¹⁾ :



Apomorphine.

6. De la constitution de l'apomorphine, peut-on conclure directement à celle de la morphine ?

Pschorr se reporta aux produits obtenus dans l'action de l'acide chlorhydrique sur la thébaïne : thébénine et morphothébaïne, bases isomériques considérées alors comme très voisines. Ces bases, conduisant, par dégradation, à des acides méthoxyphénanthrène-carboniques différents, obligeaient à envisager l'hypothèse d'une transposition opérée, soit au cours de la formation de la thébénine, soit au cours de la formation de la morphothébaïne. Une transposition du même ordre pouvait aussi présider à la production de l'apomorphine.

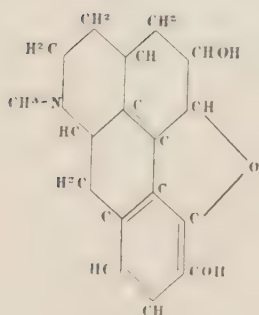
Pschorr considéra comme vraisemblable, dans le cas des dérivés de la thébaïne, la migration d'un méthoxy, plutôt que le déplacement du point d'attache carbonée de la chaîne latérale. En outre, la morphothébaïne et l'apomorphine se montrant en tous points comparables dans leurs réactions, il admit, chez ces derniers, la structure de l'alcaloïde générateur. La morphine se trouvait ainsi devoir être représentée par une formule pyridique ⁽²⁾.

Dans cette représentation, la morphine devient un dérivé isoquinoléique, comme l'avait déjà admis Vongerichten, et la parenté

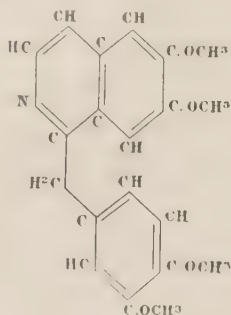
⁽¹⁾ PSCHORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 1984.

⁽²⁾ PSCHORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 1995.

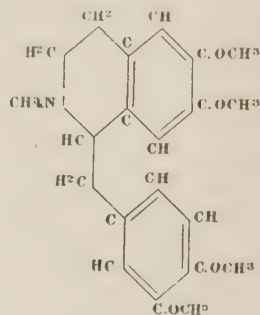
présentée alors avec la papavérine (II) ⁽¹⁾, et la laudanosine (III) ⁽²⁾, parut à Pschorr un argument nouveau en faveur de sa formule :



I. Morphine.



II. Papavérine.

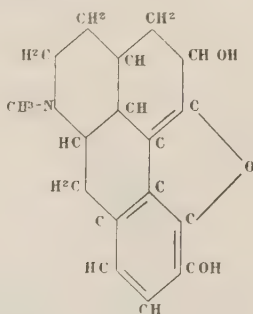


III. Laudanosine.

7. Ce rapprochement de la morphine et de la papavérine avait déjà conduit Vis ⁽³⁾ à admettre une même constitution pour les deux alcaloïdes, mais l'auteur n'apporta aucun fait d'expérience à l'appui de son opinion.

La formule de Pschorr, au contraire, établie sur des données précises, semblait résoudre, d'une façon à peu près définitive, le problème de la constitution de la morphine. Et Knorr, en modifiant toutefois la place de la double liaison du noyau benzénique (III), y apporta son adhésion.

La formule devenait donc :



Morphine (5^e formule de Knorr).

⁽¹⁾ GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. IX, 1888, p. 42 et 349.

⁽²⁾ PICTET et ATHANASESCU, *C. R. Acad. Sc.*, t. CXXXI, 1900, p. 689.

⁽³⁾ VIS, *Journal für praktische Chemie*, t. XLVII, 1893, p. 584.

La nouvelle disposition paraissait préférable pour expliquer les propriétés de l'oxyméthylmorphiméthine (1).

Cependant, l'étude des isomères de la morphine et de la codéine devait bientôt apporter des résultats qui ne pouvaient s'interpréter avec la formule pyridique.

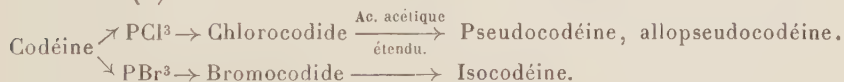
Résultats fournis par l'étude des isomères dans la série de la morphine.

1. Schryver et Less (2), en traitant la morphine par le chlorure de phosphore, obtinrent un dérivé chloré, le chloromorphide ($C^{17}H^{18}O^2NCl$) un atome d'halogène ayant remplacé l'hydroxyle alcoolique. Dans les mêmes conditions, le bromure de phosphore donnait un composé bromé, le bromomorphide.

Par hydrolyse, réalisée par simple ébullition en présence de l'eau, ces dérivés halogénés ne fournirent pas l'alcaloïde primitif, mais donnèrent un mélange de bases isomériques. Celles-ci purent être séparées en utilisant la différence de solubilité de leurs oxalates acides (3). On isola ainsi trois isomères de la morphine : l' α -isomorphine, la β -isomorphine et la γ -isomorphine (Oppé) (4) ou néo-isomorphine (Less).

2. La codéine, soumise à des traitements analogues, fournit le chlorocodide et le bromocodide.

Or, le chlorocodide, traité par l'acide acétique aqueux, conduisit à la pseudocodéine (5) (néo-isocodéine de Less), en même temps qu'il se forma un peu d'allo-pseudocodéine (β -isocodéine de Less). Le bromocodide, dans les mêmes conditions, donna surtout l'isocodéine (6) accompagnée d'une petite quantité d'allo-pseudocodéine (7).



(1) KNORR et HÆRLEIN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 2042.

(2) SCHRYVER et LESS, *Journ. Chem. Soc.*, t. LXXIX, 1901, p. 579.

(3) LESS et LUTIN, *Journ. Chem. Soc.*, t. LXXXIX, 1906, p. 253.

(4) OPPÉ, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLI, 1908, p. 975.

(5) KNORR et HÆRLEIN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 4883.

(6) KNORR et HÆRLEIN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 4281.

(7) KNORR, HÆRLEIN et GRIMME, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 3844.

La pseudocodéine se forme également avec facilité quand on traite la codéine par l'acide sulfurique étendu, l'acide oxalique ou le chlorure de zinc ⁽¹⁾.

Par oxydation de l'isocodéine, Knorr et Hørlein obtinrent un composé cétonique, identique à la codéinone, préparée par oxydation de la codéine ⁽²⁾.

L'oxydation de la pseudo-codéine et celle de l'allopseudocodéine conduisit à un même produit cétonique. Ce produit cétonique n'est pas identique à la codéinone. Il fut appelé pseudocodéinone ⁽³⁾ (isocodéinone de Less) ⁽⁴⁾.

Une relation se trouve ainsi établie entre la codéine et l'isocodéine d'une part, entre la pseudocodéine et l'allopseudocodéine, d'autre part.

3. De plus, l' α -isomorphine, traitée par l'iode de méthyle en présence de méthylate de sodium, donna l'iodométhylate d'isocodéine. Le sulfate de méthyle, en présence de méthylate de sodium, transforma la γ -isomorphine en pseudocodéine, la β -isomorphine, en allopseudocodéine.

Le tableau suivant met en évidence les relations existant entre ces isomères; il indique en outre quelques-unes de leurs propriétés

Morphine.	α -isomorphine.	β -isomorphine.	γ -isomorphine. (néo-isomorphine).
P. F.: 253°, (α) _D = -133°.	P. F.: 247°, (α) _D = -167°.	P. F.: 182°, (α) _D = -216°.	P. F.: 278°, (α) _D = -94°.
↓	↓	↓	↓
Codéine.	Isocodéine.	Allopseudocodéine (β -isocodéine).	Pseudocodéine (néo-isocodéine).
P. F.: 155°, (α) _D = -135°.	P. F.: 172°, (α) _D = -155°.	Liquide. (α) _D = -228°.	P. F.: 181°, (α) _D = -94°.
↘	↗	↘	↗
Codéinone. P. F.: 187°. (α) _D = -205°.		Pseudocodéinone. P. F.: 174°. (α) _D = -25°.	

(1) KNORR et ROTH, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 3355.

(2) KNORR et HØRLEIN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 4883.

(3) KNORR, HØRLEIN et GRIMME, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 3844.

(4) LESS, *Journ. Chem. Soc.*, t. XCI, 1907, p. 1408.

4. Les isomères de la codéine, traités par l'iodure de méthyle, conduisirent à des iodométhylates, qui, par l'action de la soude, furent transformés en bases méthiniques correspondantes. L'isocodéine, l'allopseudo-codéine et la pseudo-codéine donnèrent ainsi les méthylmorphiméthines γ , ζ et ϵ . De même que l' α -méthylmorphiméthine dérivée de la codéine se transforme, au contact de la potasse alcoolique, à chaud, en un isomère β , de même, la γ -méthylmorphiméthine, soumise à un traitement identique, fournit une base isomère : la δ -méthylmorphiméthine. Au contraire, les deux autres bases méthiniques ϵ et ζ ne s'isomérisent pas dans ces conditions.

Il existe ainsi six méthylmorphiméthines; le tableau suivant montre leurs relations avec les alcaloïdes dont elles dérivent.

Morphine.	α -isomorphine.	β -isomorphine.	γ -isomorphine.
↓	↓	↓	↓
Codéine.	Isocodéine.	Allopseudo-codéine.	Pseudo-codéine.
↓	↓	↓	↓
α -méthylmorphiméthine.	γ -méthylmorphiméthine.	ζ -méthylmorphiméthine.	ϵ -méthylmorphiméthine.
P. F. : 119°, (α) _D = - 214°.	P. F. : 166°, (α) _D = + 65°.	Liquide. (α) _D = - 178°.	P. F. : 130°, (α) _D = - 120°.
isomérisables par l'action de la potasse alcoolique.		ne s'isomérisant pas par l'action de la potasse alcoolique.	
↓	↓		
β -méthylmorphiméthine.	δ -méthylmorphiméthine.		
P. F. : 134°, (α) _D = + 438°.	P. F. : 113°, (α) _D = + 428°.		

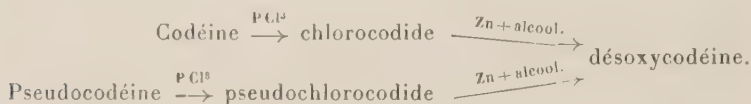
5. On a vu que l'iodométhylate de codéinone, par ébullition avec l'alcool, fournit, outre le diméthylaminoéthyléther, le 3-méthoxy-4-6-dioxyphénanthrène. L'iodométhylate de pseudo-codéinone, soumis au même traitement, se dédoubla en base

volatile et en un méthoxydioxyphénanthrène différent du 3-méthoxy-4-6-dioxyphénanthrène précédent.

Par méthylation, le dérivé phénanthrénique de la pseudocodéine se transforma en triméthoxyphénanthrène, identique au 3-4-8-triméthoxyphénanthrène, obtenu synthétiquement, d'autre part, par Pschorr ⁽¹⁾. Ces dédoublements, effectués en présence de réactifs neutres, ne semblent devoir comporter aucune transposition moléculaire.

La pseudocodéine possède, par conséquent, un oxygène cétonique en 8 et, par suite, la pseudocodéine et l'allopseudocodéine sont des dérivés du 3-4-8-trioxyphénanthrène, la codéine et l'isocodéine étant des dérivés du 3-4-6-trioxyphénanthrène.

6. La codéine et la pseudocodéine possèdent la même chaîne cyclique azotée. En effet, le chlorocodide, dérivant de la codéine par substitution de Cl à OH, fournit, par réduction au moyen de l'alcool et du zinc en poudre, la désoxycodéine $C^{18}H^{21}NO^2$. Cette même désoxycodéine se forma également en soumettant aux mêmes agents le pseudochlorocodide provenant de la pseudocodéine ⁽²⁾.



La chaîne azotée occupant la même situation dans la codéine et dans les isomères, l'attache carbonée du complexe .C.C.N. ne peut assurément être placée en 8, puisque l'hydroxyle alcoolique occupe cette position dans la pseudocodéine ; donc, la formule proposée par Pschorr n'est plus en accord avec les faits d'expérience.

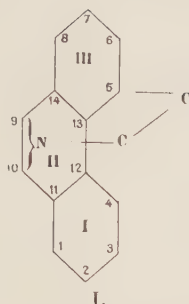
7. Knorr et Hørlein ⁽³⁾ proposèrent alors la formule dite *en pont* « Brückenringformel », où l'attache carbonée de la chaîne azotée serait en 5, le squelette de la morphine se trouvant alors

⁽¹⁾ PSCHORR et WAENTIG, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 3860.

⁽²⁾ KNORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 376, 2032, 3344 et 4886.

⁽³⁾ KNORR et HØRLEIN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 3341.

représenté par le schéma



Pour justifier cette formule, les auteurs s'appuyèrent sur les considérations suivantes :

Dans le passage de la morphine à la β et γ -isomorphine, et de la codéine à la pseudocodéine, il y a migration de l'hydroxyle alcoolique de la position 6 à la position 8. Cette migration n'étant accompagnée d'aucune transposition de la chaîne azotée, comme le montre l'étude de la désoxycodéine, la position 8 ne peut donc être le lieu d'attache carbonée.

La présence d'un carbonyle en 6 dans la codéinone exclut l'hypothèse de la fixation en 6.

Le carbone 7 ne peut être pris en considération ; il présente les caractères d'un groupement méthylénique dans la codéinone et la pseudocodéinone (formation de dérivés benzylidéniques, isonitrosés, azobenzéniques).

La fixation en 13-14 ne peut non plus être admise, car la thébénine, dont l'éther triacétique se forme, comme on le verra, en chauffant la pseudocodéine avec l'anhydride acétique, est un dérivé purement aromatique, possédant la chaîne latérale encore reliée au noyau benzénique (III).

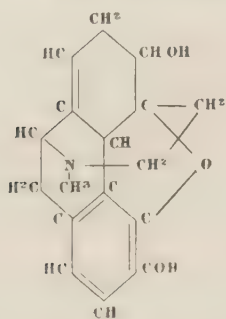
Il ne reste qu'un seul point d'attache possible, celui qui est en 5.

L'atome d'azote est vraisemblablement fixé en 9, ainsi qu'il résulte de l'étude de la constitution de l'apomorphine, dont les propriétés se rapprochent de celles des bases quinoléiques préparées par transformation de la papavéraldine ou de la tétrahydro-papavérine (Pschorr).

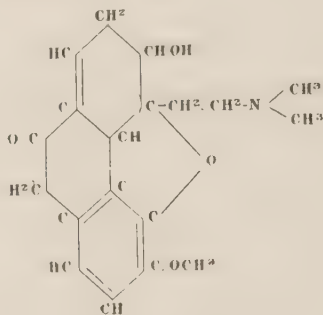
Enfin, le noyau benzénique (II), devant, à cause de la propriété

cétonique de la base méthinique dérivée de l'oxycodéine, être considéré comme hydrogéné, la double liaison ne peut être qu'en 8-14.

De ces considérations, il découle pour la morphine la formule (I), et pour la cétodihydrométhylmorphiméthine la formule (II).



I. Morphine
(6^e formule de Knorr).



II. Ceto-dihydrométhyl-
morphiméthine.

Lors de la production d'apomorphine, il y aurait donc ouverture de la chaîne latérale azotée à son point d'attache carboné en 5, et fixation en 8, par une réaction secondaire. L'obtention d'un dérivé chloré intermédiaire, isolé par Ach et Steinbock, rend vraisemblable cette interprétation.

Résultats fournis par le dédoublement des éthers méthyliques des α - et ϵ -méthylmorphiméthines.

1. Les raisons invoquées par Knorr, pour exclure la position 8 comme point d'attache carboné de la chaîne latérale azotée, reposent uniquement sur ce fait que la pseudocodéine, oxydée, conduit au 3-4-8-trioxyphénanthrène.

Il est nécessaire d'admettre que la migration de l'hydroxyle alcoolique est le fait d'une réaction primaire et non le résultat d'une transposition opérée au cours des transformations. Les propriétés différentes de la codéinone et de la pseudocodéinone établissent ce premier point.

Cependant, la formation d'un composé présentant une fonction phénolique là où était une fonction cétonique, comme on l'observe

dans le dédoublement des iodométhylates des codéinones, est tout au moins inattendue.

Or, si les bases méthiniques, obtenues à partir de la codéine et de la pseudocodéine, renferment encore l'oxydryle alcoolique, celui-ci disparaît dans la dégradation ultérieure. L' α -méthylmorphiméthine, par exemple, donne un dérivé du méthylmorphol ou 3-4-dioxyphénanthrène.

Si l'on pouvait obtenir des dérivés 3.4.6 à partir de l' α -méthylmorphiméthine, provenant de la codéine, et des dérivés 3.4.8 à partir de la ϵ -méthylmorphiméthine, provenant de la pseudocodéine, cet argument serait irréfutable.

Aussi, Pschorr et Dickhäuser, ayant reconnu la possibilité de méthyler les fonctions alcooliques de la codéine et de la pseudocodéine ⁽¹⁾, songèrent-ils à utiliser ces composés pour arriver au but.

2. La méthylcodéine et la méthylpseudocodéine, obtenues respectivement en agitant une suspension aqueuse de codéine et de pseudocodéine en présence de sulfate de méthyle, en milieu alcalin, conduisent, par les traitements connus, aux bases méthiniques méthylées.

Mais, pour éviter que, dans les dédoublements ultérieurs, ces bases méthiniques ne perdent le groupe méthoxylé OCH^3 , sous forme d'alcool méthylique $\text{CH}^3.\text{OH}$, en prélevant un hydrogène sur la molécule (comme ceci a lieu, par exemple, pour l' α -méthylmorphiméthine, qui perd OH à l'état de H^2O), Pschorr, Dickhäuser et C. d'Avis ⁽²⁾ eurent l'idée d'utiliser les produits d'addition bromés, étudiés par Vongerichten et Hubner ⁽³⁾.

Ces auteurs avaient, en effet, montré que l' α -méthylmorphiméthine, traitée par le brome en solution acétique, se transformait en acétoxybromodihydrométhylmorphiméthine, tandis que la bromuration en milieu chloroformique donnait l'oxydihydrobromométhylmorphiméthine.

Ces dérivés résultent vraisemblablement d'une fixation de 2^{at}

⁽¹⁾ PSCHORR et DICKHAÜSER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLIV, 1911, p. 2635.

⁽²⁾ PSCHORR, DICKHAÜSER et C. D'AVIS, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLV, 1912, p. 2212.

⁽³⁾ VONGERICHTEN et HUBNER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 2828 et 4146.

de brome sur les carbones 9-10, suivie du remplacement d'un atome de brome par un reste acétyle dans le premier cas, par un hydroxyle dans le second.

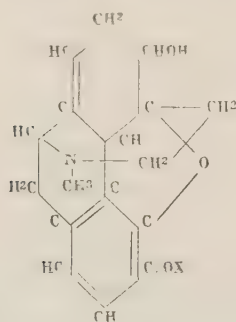
Or, l'éther méthylique de la bromoacétyldihydro- α -méthylmorphiméthine, chauffé avec l'anhydride acétique, conduisit à un diméthoxyacétoxyphénanthrène, identique avec le 3-6-diméthoxy-4-acétoxyphénanthrène, obtenu synthétiquement d'autre part, par Pschorr et Vogtherr. Dans les mêmes conditions, l'éther méthylique de la bromo-oxy-dihydro- α -méthylmorphiméthine donna le 3-8-diméthoxy-4-acétoxyphénanthrène, qui put être transformé en 3-4-8-triméthoxyphénanthrène, identifié également avec le produit préparé synthétiquement.

Donc, la fonction alcoolique est bien en 8 dans la pseudocodéine, et Pschorr, abandonnant définitivement sa formule pyridique pour la morphine, adopte la 6^e formule proposée par Knorr.

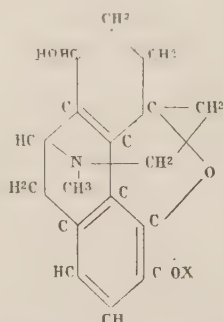
3. La morphine renferme ainsi 4^{at} de carbone asymétriques, 5, 6, 9 et 13 ; la configuration de trois d'entre eux, 5, 9, 13, est fixée par la chaîne azotée.

La morphine et l' α -isomorphine sont identiques comme structure et ne diffèrent que par l'arrangement des substituants autour du carbone 6 du noyau phénanthrénique. Il en est de même pour les éthers méthyliques correspondants, la codéine et l'isocodéine.

La β -morphine et la γ -isomorphine, d'une part, et les codéines allo et pseudo, d'autre part, sont aussi des isomères optiques, le carbone 8 étant devenu asymétrique par sa transformation en fonction alcoolique et par le déplacement de la double liaison.



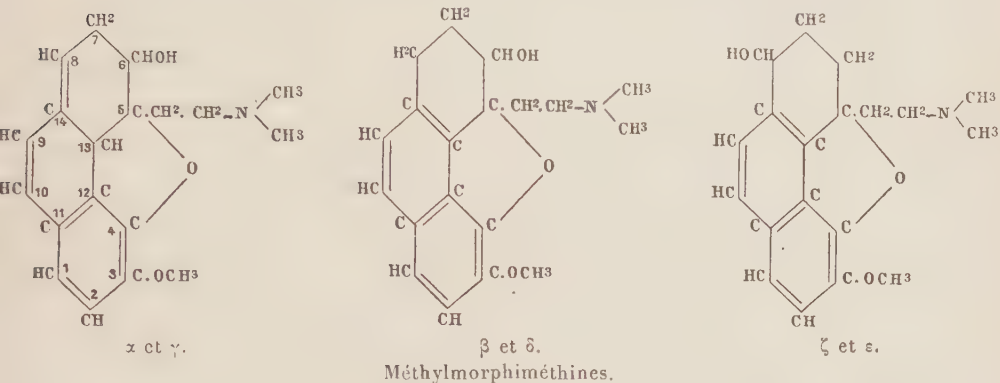
X = H, morphine et α -isomorphine,
X = CH³, codéine et isocodéine,



β -isomorphine et γ -isomorphine
allopseudocodéine et pseudocodéine.

Pour les bases méthiniques, la présence des carbones asymétriques 5, 6, 13, dans les composés α et γ , 5 et 8 dans les dérivés ζ et ε , permet d'expliquer les isoméries.

Enfin, la transformation des bases méthiniques α et γ en β et δ s'interprète par le déplacement de la double liaison 8-14 en 13-14.



La formule adoptée pour la morphine rend compte de tous les nouveaux résultats obtenus dans l'étude de la morphine et de la codéine.

Toutefois, la fixation en 5 du complexe — C.C.N — ne résulte pas d'un fait d'expérience, mais uniquement de déductions théoriques. La preuve irréfutable manque donc.

4. Pschorr et Dickhäuser (¹), en traitant l' α -méthylmorphiméthine par le trichlorure de phosphore, obtinrent la chlorométhylmorphiméthine, composé où le chlore remplace l'hydroxyle alcoolique. Cette base, chauffée à 100° en présence d'alcool, subit un dédoublement en méthylmorphol, chloréthyl diméthylamine et chlorométhylate de diméthylpipérazine. Ce dernier composé résulte de la condensation de l'amine chlorée précédente.

Au contraire, en chauffant une solution benzénique de la base chlorométhinique, ils obtinrent un corps qui présentait à la fois les caractères d'un phénol et ceux d'un sel quaternaire (²).

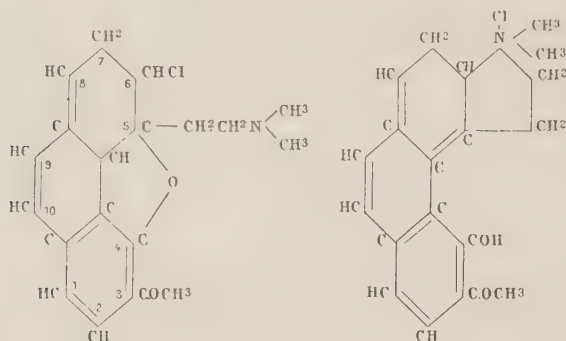
(¹) PSCHORR et DICKHAÜSER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 3134.

(²) PSCHORR et DICKHAÜSER, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXIII, 1910, p. 80.

On ne peut expliquer la formation de ce composé que par le processus suivant :

a) Ouverture de l'oxygène en liaison oxydique avec production de l'hydroxyle.

b) Formation d'un cycle pyrrolique aux dépens de la chaîne azotée et du carbone chloré 6 :



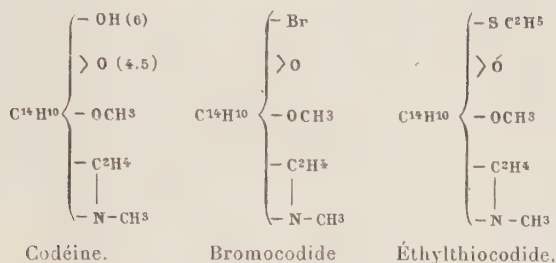
En appliquant à ce composé la suite de réactions qui ont conduit de l'apomorphine au 3-4-8-trioxyphénanthrène, on pourrait peut-être obtenir un dérivé dont la configuration déciderait de l'exactitude ou de l'inexactitude de la fixation en 5 de la chaîne latérale azotée dans la méthylmorphiméthine, et, par suite, dans la morphine.

Observations faites sur les éthylthiocodides.

1. L'étude des dérivés sulfurés de la codéine n'a pas apporté de contribution à la question de la constitution moléculaire de la morphine, mais les réactions inattendues que donnent certains d'entre eux sont intéressantes à connaître; elles montrent la facilité surprenante avec laquelle le noyau morphinique fournit des réactions tout à fait anormales.

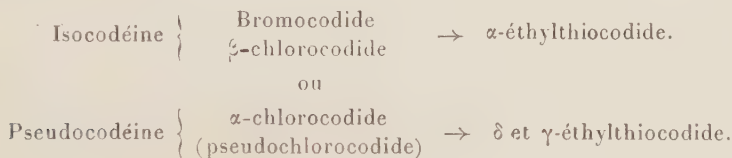
En traitant le bromocodide par le mercaptan, on obtient l'éthylthiocodide; l'halogène qui correspond à l'hydroxyle alcoolique est

remplacé par le radical $\text{S-C}^2\text{H}_5$



L'éthylthiocodide, d'abord décrit par Pschorr (1) comme un composé défini, fut, par la suite, dédoublé en trois isomères α , γ , δ (2). De plus, l' α -éthylthiocodide, chauffé avec l'alcoolate de soude, se transforma en β -éthylthiocodide.

On a tout lieu de penser que l'isomérisation des éthylthiocodides est de même ordre que celle des codéines, et, d'autant plus, que le bromocodide et le β -chlorocodide qui correspondent à l'isocodéine fournissent surtout l' α -éthylthiocodide, tandis que l' α -chlorocodide ou le pseudochlorocodide donne les δ et γ -éthylthiocodides.



2. Les éthylthiocodides se comportent normalement avec l'iodure de méthyle, et se transforment, par les traitements indiqués, en bases méthiniques correspondantes.

En outre, l' α -éthylthiométhylmorphiméthine peut s'obtenir en traitant par le mercaptan l' α -chlorométhylmorphiméthine (3), mentionnée ci-dessus, ce qui confirme une fois de plus ses relations avec la série de la codéine.

Au contraire, le β -éthylthiocodide provenant de l'isomérisation du composé α ne donne pas les réactions habituelles (4).

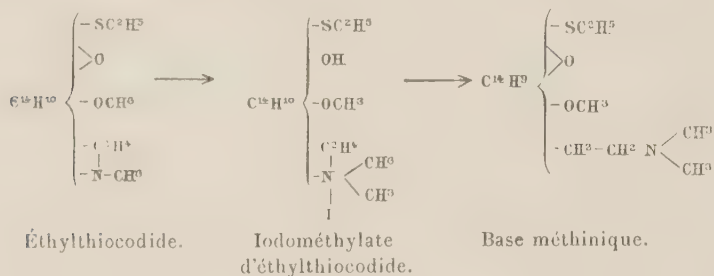
(1) PSCHORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 3130.

(2) PSCHORR et ROLLETT, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXIII, 1910, p. 1.

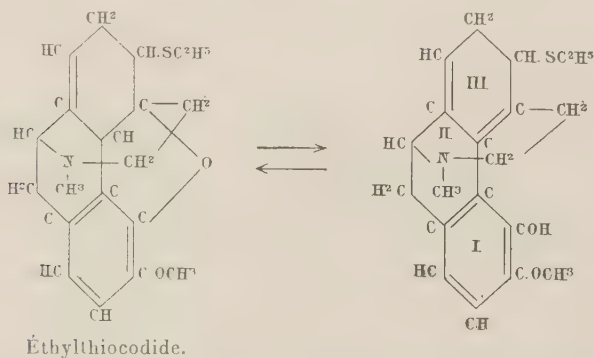
(3) PSCHORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 3133.

(4) PSCHORR, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXIII, 1910, p. 15.

Traité en l'absence de toute trace d'eau, par exemple en solution chloroformique et à froid, par l'iodure de méthyle, il produit un iodométhylate présentant un caractère phénolique. Ceci ne peut résulter que de la transformation en hydroxyle de l'oxygène en liaison oxydique. De plus, les alcalis provoquent bien à chaud le dédoublement de l'iodométhylate de β -éthylthiocodide avec formation de base méthinique, mais le produit obtenu a perdu son caractère phénolique. On est, dès lors, conduit à admettre le rétablissement de la liaison oxydique.



3. L'action à 100° de l'anhydride acétique sur le β -éthylthiocodide donne lieu à un phénomène du même ordre. Dans cette réaction, l'O de la liaison oxydique est transformé en hydroxyle phénolique, qui se trouve par le fait même acétylé. Sous l'action des alcalis, le produit acétylé est saponifié avec rétablissement de la liaison oxydique, comme l'atteste d'une façon indiscutable la régénération du β -éthylthiocodide (1) :



(1) PSCHORR et HOPPE, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXXIII, 1910, p. 45.

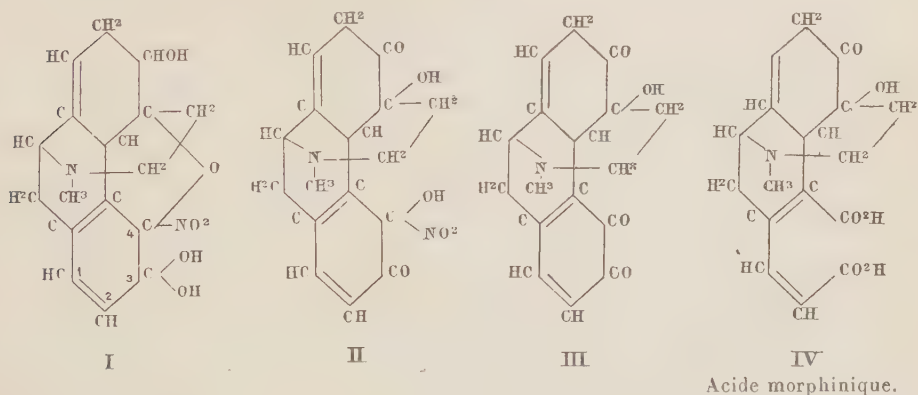
La transformation de l'oxygène de la liaison oxydique en hydroxyle phénolique par une réaction dans laquelle la molécule de l'éthylthiocodide ne doit subir aucun changement, ne peut se comprendre qu'en admettant que l'oxygène prend un atome d'hydrogène au noyau (III) du phénanthrène, et, que ce noyau (III), par la création d'une double liaison, est transformé en un anneau dihydrogéné. Dans cet ordre d'idées, la reconstitution de la liaison oxydique résulterait de l'addition de l'hydroxyle phénolique sur la double liaison ainsi créée.

Remarques sur la formule vinylique envisagée pour la morphine.

Pour éliminer toute incertitude sur la constitution de la morphine, Wieland et Kappelmeier essayèrent récemment divers processus d'oxydation ⁽¹⁾.

Les essais d'oxydation directe ne furent pas heureux, non plus que ceux ayant pour point de départ, soit la quinone provenant de l'hydrolyse de la nitroso-2-morphine, soit l'amino-2-morphine, soit l'oxy-2-morphine.

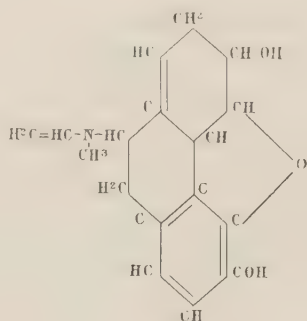
Par action des vapeurs nitreuses, ils réussirent cependant à scinder le noyau de l'alcaloïde. En même temps qu'il se forma la nitroso-2-morphine, il y eut production d'un composé nouveau (II) $C^{17}H^{18}O^3N^2$, différant de la morphine par l'addition de NO^3 et la perte d'un atome d'hydrogène, résultant, d'après ces savants, de



(1) WIELAND et KAPPELMEIER, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXXII, 1911, p. 306.

la fixation d'une molécule d'acide azotique sur la double liaison 3-4 du noyau phénanthrénique. Ce composé intermédiaire (I), par perte d'une molécule d'eau en 3, suivie de l'ouverture de l'oxygène pontal et de la transformation de la fonction alcoolique 6 en fonction cétonique, produirait le corps (II) $C^{17}H^{18}O^6N^2$. Celui-ci se décomposerait, par chauffage en présence de l'eau, avec départ d'acide azotique et production d'une quinone 3-4 (III). Cette dernière, par oxydation, se changerait finalement en acide bibasique (IV), appelé acide morphinique.

Ces résultats, quelque intéressants qu'ils soient, sont encore trop incomplets pour permettre d'en tirer des conclusions quant à la constitution de la morphine. Cependant, les auteurs proposent une formule vinylique qui leur semble rendre mieux compte des faits observés au cours de l'étude sur la constitution de cet alcaloïde.



Formule vinylique.

Cette constitution est préférée par Wieland et Kappelmeier, parce qu'elle permet d'exprimer (1) :

a) La production d'ammoniaque par action des agents modérés d'oxydation ;

b) Le dédoublement de l'iodométhylate de codéinone par simple chauffage en présence d'alcool ; et celui de la codéine par l'action de l'anhydride acétique.

c) La présence d'une molécule d'eau dans la plupart des dérivés de la morphine. Cette molécule d'eau est considérée comme eau de

(1) KAPPELMEIER, Opium Alkaloïde (F. Enke, Stuttgart).

cristallisation, mais doit être envisagée comme eau de constitution. Elle s'additionnerait au groupement vinylique et pourrait être libérée par action de la chaleur.

2. Toutefois, une telle formule ne saurait faire comprendre les résultats obtenus dans la dégradation de la molécule alcaloïdique par la méthode d'Hofmann. Ceux-ci s'interprètent seulement par l'existence d'un noyau cyclique azoté.

Quant à l'argument de la présence dans la morphine d'une molécule d'eau difficile à éliminer, il semble qu'il n'ait pas de valeur devant le fait suivant, concernant l'hydromorphine.

En utilisant la méthode d'hydrogénation catalytique au palladium colloïdal ⁽¹⁾ (Paal) ou au noir de palladium ⁽²⁾ (Breteau), on fixe avec une grande facilité deux atomes d'hydrogène sur la morphine. La rapidité avec laquelle cette opération s'effectue rappelle la fixation de deux hydrogènes pour remplacer une double liaison dans un noyau déjà hydrogéné. Et, si l'on admet la formule de Wieland et Kappelmeier, la fixation d'hydrogène se ferait de préférence sur la chaîne vinylique.

Or, l'hydromorphine cristallise avec une molécule d'eau, qu'elle ne peut perdre par un séjour dans le vide. L'action de la chaleur, longtemps prolongée, permet seule d'obtenir la dihydromorphine anhydre.

Conclusions.

En définitive, la sixième formule de Knorr (p. 46), à laquelle s'est rallié Pschorr, est donc parmi toutes les formules proposées la seule qui résume fidèlement le plus grand nombre d'analogies et de faits connus à ce jour.

Sa nature quinolique permet d'expliquer le caractère si spécial du noyau morphinique, qui est révélé :

a) Par la transposition de l'hydroxyle alcoolique, lors de la production des isomères de la morphine ;

⁽¹⁾ OLDENBERG, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLIV, 1911, p. 1829.

⁽²⁾ P. BRETEAU, *Rapport Caisse des recherches scientifiques*, 1912-1913, p. 800.

b) Par la migration de la chaîne latérale azotée pour former l'apomorphine ;

c) Par l'élimination si facile du complexe azoté — C. C. N — ;

d) Par la transformation et le rétablissement de la liaison oxydique dans les éthylthiocodides, etc.

Enfin, l'étude de l'absorption des rayons ultra-violet (1) par la morphine et l'apomorphine, apporte une preuve expérimentale directe de la différence existant dans la structure moléculaire de ces composés.

(1) Victor HENRI et M. GOMPEL, *C. R. Acad. Sc.*, t. CLVII, 1913, p. 1423.

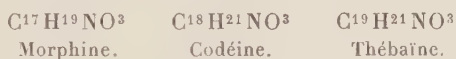
CHAPITRE II.

TRAVAUX EFFECTUÉS SUR LA THÉBAÏNE.

1. Cet alcaloïde fut obtenu pour la première fois, en 1835, par Thiboumery ⁽¹⁾. Il fut surtout étudié par Pelletier ⁽²⁾ qui lui donna le nom de paramorphine, puis par Couerbe ⁽³⁾ et par Kane ⁽⁴⁾. Couerbe proposa le nom de thébaïne, définitivement adopté.

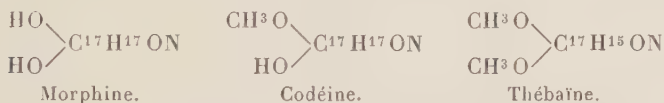
La composition de la thébaïne fut déterminée par Anderson ⁽⁵⁾ qui lui assigna la formule $C^{19}H^{21}NO^3$, confirmée dans la suite par les analyses d'un très grand nombre de sels, effectuées par Hesse ⁽⁶⁾.

L'examen de la composition de la morphine, de la codéine et de la thébaïne, montrait la présence de trois atomes d'oxygène dans la molécule de chacun de ces alcaloïdes :



Ceci fit préjuger une relation très étroite dans leurs constitutions.

La production d'un iodométhylate de thébaïne caractérisant un alcali tertiaire, la présence de deux groupes méthoxylés, mis en évidence par Roser et Howard ⁽⁷⁾, autorisaient ce rapprochement.



⁽¹⁾ THIBOUMERY, *Journ. Pharm. et Chim.*, 2^e série, t. XXI, 1835, p. 569.

⁽²⁾ PELLETIER, *Liebig's Annalen*, t. XVI, 1835, p. 38.

⁽³⁾ COUERBE, *Ann. Chim. et Phys.*, 2^e série, t. LIX, 1835, p. 155.

⁽⁴⁾ KANE, *Liebig's Annalen*, t. XIX, 1836, p. 7.

⁽⁵⁾ ANDERSON, *Liebig's Annalen*, t. LXXXVI, 1853, p. 186.

⁽⁶⁾ HESSE, *Liebig's Annalen*, t. CLIII, 1870, p. 69.

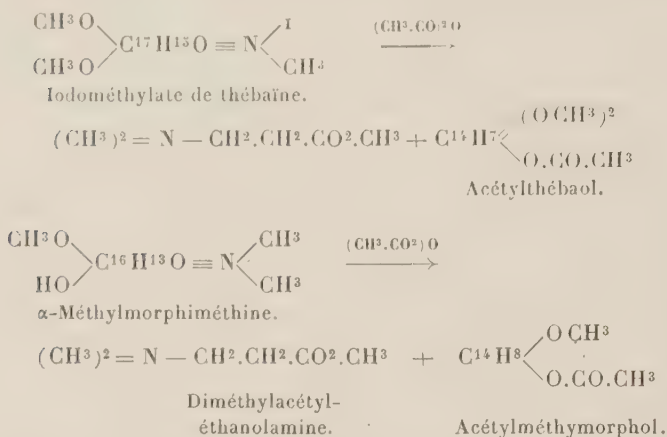
⁽⁷⁾ ROSER et HOWARD, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XVII, 1884, p. 527; t. XIX, 1886, p. 1596.

Howard transforma l'iodométhylate de thébaïne en hydroxyde d'ammonium quaternaire. Celui-ci, distillé, donna la triméthylamine et un corps non azoté, $C^{13}H^{12}O^3$, qui fut considéré comme un dérivé du phénanthrène.

Mais ce furent surtout les travaux de Freund et Gobel ⁽¹⁾ qui apportèrent quelque lumière sur ce point.

Freund, en traitant à 160° l'iodométhylate de thébaïne par l'anhydride acétique, isola la diméthylacétyléthanolamine et le dérivé monoacétylé d'un phénol, qu'il appela *acétyl-thébaol*.

Ce dédoublement rappelait celui de l' α -méthylmorphinéthine.



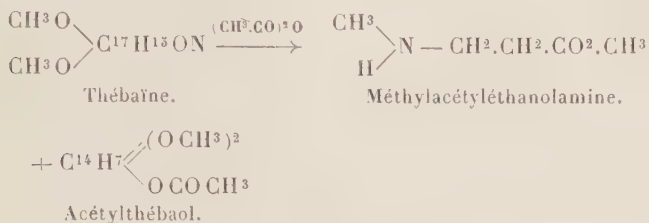
Le thébaol, provenant de la saponification du dérivé acétylé, donna, par distillation en présence de poudre de zinc, du phénanthrène.

Ainsi la morphine et la thébaïne fournissaient, dans leurs dédoublements, des composés basiques identiques et des composés non azotés voisins. Cette constatation démontrait expérimentalement les relations étroites existant entre ces alcaloïdes, bien que dans le cas de la morphine, le démembrement final fut le résultat de deux réactions consécutives.

2. Une première différence apparut, du reste, dans l'action de l'anhydride acétique sur la thébaïne. Alors que par ce réactif la

(1) FREUND et GOBEL, *Ber. d. d. Chem., Ges.*, t. XXVIII, 1895, p. 941.

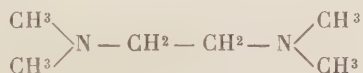
morphine et la codéine sont acétylées dans leurs hydroxyles libres, la thébaïne, qui ne présente aucun hydroxyle et devrait dès lors demeurer inaltérée, fut au contraire décomposée en acétylthébaol et méthylacétyléthanolamine (1).



Ce dédoublement de la thébaïne, celui de l'iodométhylate, permettrait de conclure au moins à l'existence d'un groupe méthylé à l'azote et de formuler la thébaïne $(\text{CH}^3\text{O})^2 = \text{C}^{16}\text{H}^{12}\text{O} = \text{N} - \text{CH}^3$.

Ces résultats étaient en désaccord avec l'expérience précitée de Howard, à savoir : la production de triméthylamine, qui indiquait la présence de deux groupes méthyles liés à l'azote, et, par conséquent, l'existence d'une chaîne ouverte azotée dans la thébaïne.

Or Freund, en décomposant le méthylhydrate de thébaïne, obtint, non pas la triméthylamine, mais bien la tétraméthyléthylènediamine (2) :



Ce composé ne pouvait avoir pris naissance que par une réaction secondaire, et sa production ne se trouvait pas en contradiction avec l'existence d'un noyau cyclique dans l'alcaloïde.

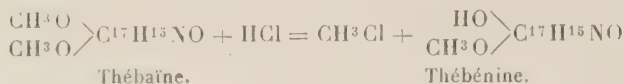
Les tentatives de Freund pour isoler, dans la dégradation moléculaire de la thébaïne, un dérivé analogue à la méthylmorphiméthine, ne furent pas couronnées de succès. Ce savant étudia alors la thébénine, base obtenue depuis longtemps par Hesse (3), en chauffant la thébaïne avec de l'acide chlorhydrique étendu, et considérée par cet auteur comme un isomère de la thébaïne.

(1) FREUND, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXX, 1897, p. 1357.

(2) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXX, 1897, p. 1362.

(3) HESSE, *Liebig's Annalen*, t. CLIII, 1870, p. 47.

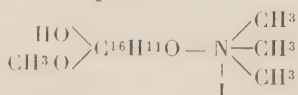
3. Freund montra que la thébénine diffère par CH^2 de la thébaïne, qu'elle dérive de celle-ci par saponification d'un méthoxyle et qu'elle possède par conséquent un hydroxyle phénolique :



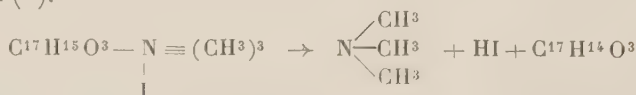
Pourtant, cette saponification s'accompagne d'une modification plus profonde de la molécule. Tandis que la thébaïne est une base tertiaire, la thébénine est, comme on va le voir, une base secondaire, et Freund dut admettre qu'une transformation de la chaîne azotée s'opérerait dans cette réaction.



Traitée par l'iodure de méthyle, la thébénine fixa deux restes méthyles en donnant le composé :



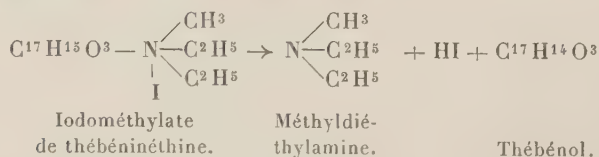
appelé iodométhylate de thébénineméthine. Celui-ci se décomposa par les alcalis en triméthylamine et en un corps non azoté : le thébénol ⁽¹⁾.



Iodométhylate de thébénineméthine.

Thébénol.

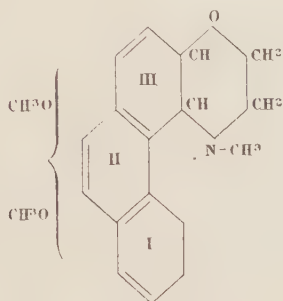
En substituant l'iodure d'éthyle à l'iodure de méthyle, on observa la production de l'iodoéthylate de thébénineméthine. Les alcalis dédoublèrent ce composé en méthyldiéthylamine et thébénol.



(¹) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXX, 1897, p. 1357.

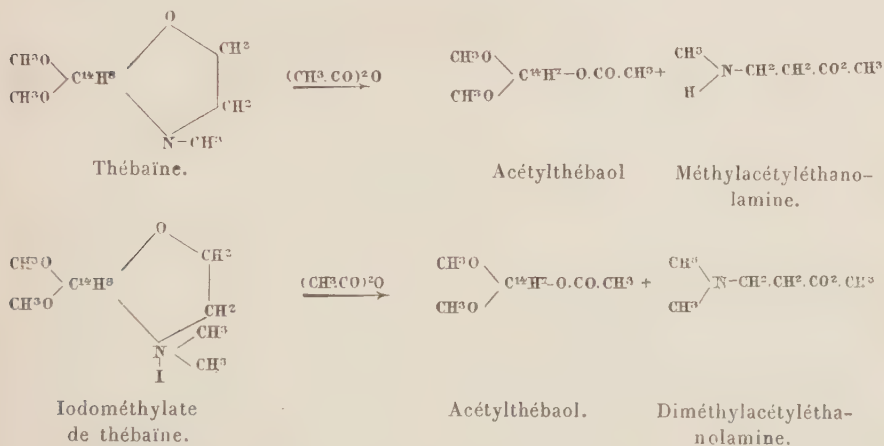
Ces réactions montrent, d'une façon indiscutable, que le radical alcoolique est introduit à l'azote lors de la méthylation ou de l'éthylation, et elles établissent le caractère de base secondaire de la thébénine.

En ce qui concerne la thébaïne, ces résultats n'apportaient que la preuve d'une parenté avec la morphine. Aussi, Freund, dès 1897 ⁽¹⁾, admit-il, pour représenter la thébaïne, une formule oxazinique analogue à celle proposée alors par Knorr pour la morphine.



Thebaine.

La décomposition de la thébaïne, sous l'action de l'anhydride acétique, et celle de son iodométhylate, s'interprétaient par les formules suivantes :

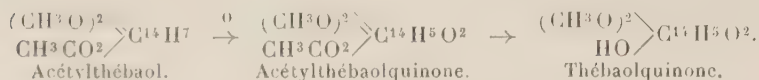


⁽¹⁾ FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXX, 1897, p. 1371.

Résultats fournis par l'étude du thébaol et du thébénol.

I. L'étude des produits non azotés provenant du dédoublement de la thébaïne : le thébaol, ou de la thébénine : le thébénol, devait apporter quelques indications quant à la nature du squelette phénanthrénique.

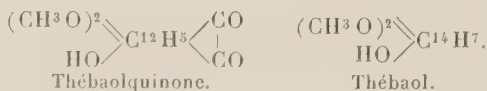
L'acétylthébaol, soumis à l'oxydation chromique, se transforma en acétylthébaolquinone, qui, par saponification, fournit la thébaolquinone (1).



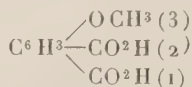
La thébaolquinone présente les propriétés d'une orthodicétone : ainsi, elle se combine avec les orthodiamines, avec élimination de deux molécules d'eau, pour donner des dérivés du type



On peut donc la considérer comme un dérivé trisubstitué de la phénanthrènequinone et le thébaol, comme un oxydiméthoxyphénanthrène.



L'oxydation de la thébaolquinone par le permanganate de potassium conduisant à l'acide orthométhoxyphthalique

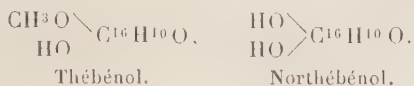


on en doit conclure que les deux méthoxyles se trouvent dans deux noyaux différents et, par conséquent, dans les noyaux (I) et (III) du phénanthrène.

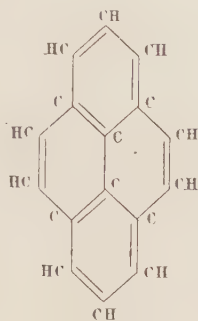
Quant au thébénol, $\text{C}^{17}\text{H}^{14}\text{O}^3$, obtenu dans la dégradation de la thébénine, il possède un groupe méthoxylé et un groupe hydroxylé phénolique apte à être méthylé ou acétylé. Le troisième atome d'oxygène ne présente aucune propriété spéciale permettant de

(1) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXX, 1897, p. 1371.

caractériser sa fonction. Le thébénol est très stable en présence des alcalis, la fusion potassique réalise seulement la déméthylation et donne le northébénol (1).

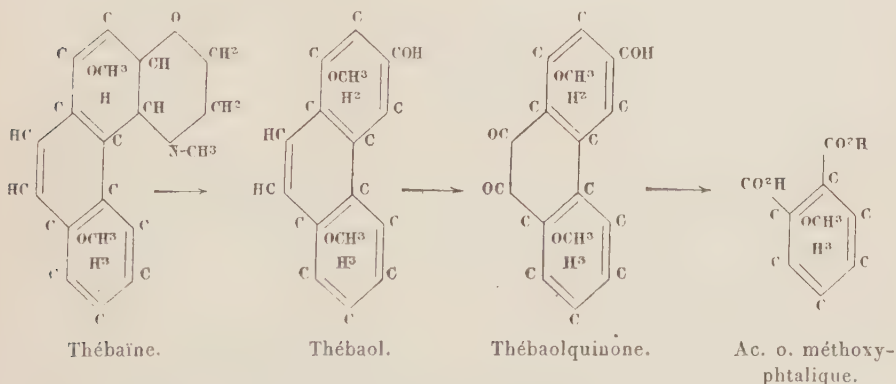


La distillation du thébénol en présence de poudre de zinc conduisit à un carbure présentant les propriétés du Pyrène, étudié par Bamberger et Philip (2)



Ce même hydrocarbure se produit encore quand on traite le thébénol par l'acide iodhydrique et le phosphore, réaction moins violente et par suite plus probante que la précédente.

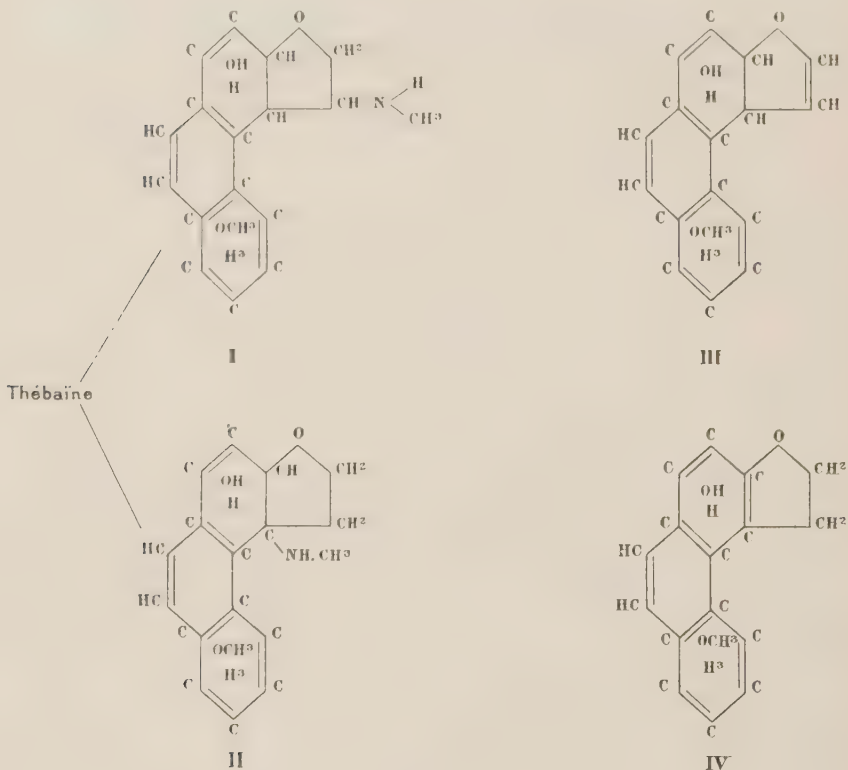
Les relations entre la thébaïne et le thébaol furent mises en évidence de la manière suivante :



(1) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXX, 1897, p. 1382.

(2) BAMBERGER et PHILIP, *Liebig's Annalen*, t. CCXL, 1887, p. 147.

2. Quant à la thébénine, on dut, pour la représenter, tenir compte de sa nature de base secondaire, et du caractère spécial du troisième atome d'oxygène. Freund envisagea sa production, à partir de la thébaïne, par transformation du noyau oxazinique en noyau furanique (I ou II), ce qui conduit pour le thébénol à la formule (III) ou à la formule (IV).



L'une et l'autre de ces formules permettent de concevoir la production de pyrène par ouverture du noyau furanique et formation d'un noyau hexagonal en 4.

Résultats fournis par l'étude des thébénines.

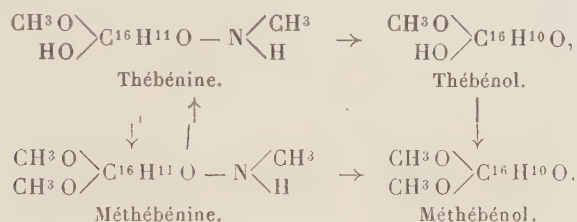
1. Si au lieu de transformer la thébaïne par action de l'acide chlorhydrique en milieu aqueux, on dirige du gaz chlorhydrique

dans une solution de l'aloïde dans l'alcool méthylique, on obtient le chlorhydrate d'une base isomère de la thébaïne. Cette base contient deux méthoxyles, comme la thébaïne, d'où le nom de méthébénine que lui donna Freund.

Par méthylation progressive, il introduisit deux groupes méthyles dans la méthébénine, et l'iodométhylate de méthébénineméthine ainsi obtenu fut décomposé, par les alcalis, en triméthylamine et en un corps non azoté : le méthébénol.

La méthébénine, par ébullition avec l'acide chlorhydrique, fournit la thébénine, tandis qu'inversement, la thébénine, traitée à chaud par une solution d'acide chlorhydrique dans l'alcool méthylique, conduisit au chlorhydrate de méthébénine.

La méthylation du thébénol donnant le méthébénol, les relations entre ces divers composés respectifs sont celles d'un phénol à son éther oxyde ⁽¹⁾. Elles sont indiquées dans le tableau suivant :



En faisant agir sur la thébaïne l'acide chlorhydrique, en solution dans l'alcool éthylique ou propylique, on obtint les chlorhydrates de nouvelles bases secondaires : l'éthébénine et la prothébénine. Par méthylation progressive de ces dérivés, et décomposition des iodométhylates formés, on observa la production de triméthylamine et d'éthylthébénol ou de propylthébénol, suivant le cas.

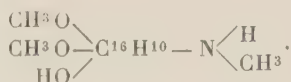
Ainsi, dans l'action de l'acide chlorhydrique sur la thébaïne, il y a d'abord saponification d'un méthoxyle, puis le composé phénolique formé est éthérifié par l'alcool employé comme dissolvant.

Quant à la production de la méthébénine, elle résulte vraisemblablement de la saponification du groupe méthoxyle, qui se trouverait ensuite reconstitué.

(1) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXII, 1899, p. 170.

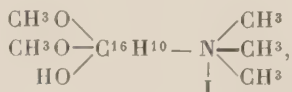
2. Ces réactions, assez inattendues, déterminèrent Pschorr et Massaciu à reprendre l'étude de la méthébénine ⁽¹⁾.

Ces auteurs constatèrent que la méthébénine se dissolvait dans les alcalis dilués, d'où elle était précipitée par l'action de l'acide carbonique. La méthébénine possède donc un hydroxyle phénolique, ce qui avait échappé à Freund. Les divers groupements fonctionnels de la méthébénine peuvent donc être mis en évidence par le schéma suivant :



L'anhydride acétique à froid, ayant fourni un dérivé diacétylé, on doit admettre qu'un acétyle se trouve fixé sur la fonction aminée.

La méthylation progressive introduit, comme il a déjà été indiqué, deux groupes méthyles dans la molécule, en donnant l'iodométhylate de méthébénineméthine



Mais l'hydroxyle phénolique ne se trouvait pas méthylé dans cette opération. La méthylation de cet hydroxyle put être réalisée par le sulfate de méthyle, et l'iodométhylate de méthylméthébénineméthine, que l'on put alors préparer, se décomposa, sous l'action des alcalis, en triméthylamine et en un dérivé phénanthrénique non saturé, le vinyltriméthoxyphénanthrène.

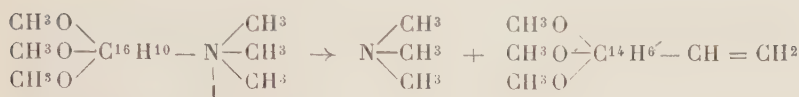
Le vinyltriméthoxyphénanthrène se transforma, par oxydation, en un acide monobasique, lequel, perdant avec facilité une molécule d'anhydride carbonique, donna le triméthoxyphénanthrène.

La formation d'un acide monobasique indique que le complexe remplacé par le carboxyle CO^2H ne peut être considéré comme cyclique, mais appartient certainement à une chaîne latérale.

La décomposition de l'iodométhylate de méthylméthébénineméthine-

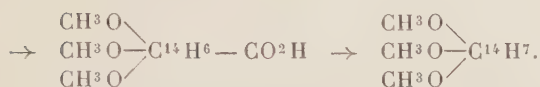
(¹) PSCHORR et MASSACIU, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXVII, 1904, p. 2780.

thine peut être représentée par les formules suivantes :



Iodométhylate de méthyl-
méthébénineméthine.

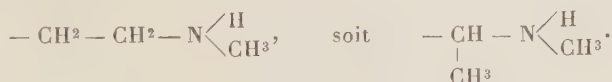
Vinyltriméthoxyphénanthrène.



Acide triméthoxyphénanthrène
monocarbonique.

Triméthoxyphéna-
nthrène.

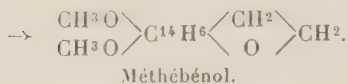
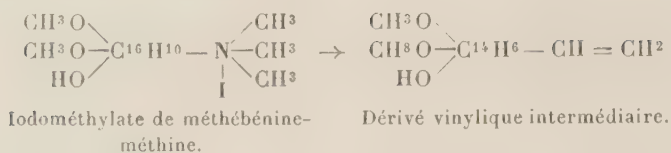
3. Ces résultats ne peuvent s'expliquer en acceptant pour la thébénine la formule furanique de Freund, car, si les trois atomes d'oxygène sont bien fixés au noyau phénanthrénique et se retrouvent dans les produits de dégradation, le caractère phénolique de la base méthinique n'y est pas mis en évidence. Ces faits indiquent que, dans la thébénine, la chaîne azotée n'est pas reliée au troisième atome d'oxygène. En outre, la production d'un composé phénanthrénique non saturé se réalisant en même temps qu'un départ de triméthylamine, il est logique d'admettre que, dans la thébénine, la fonction aminée appartient à la chaîne latérale sous la forme, soit :



L'obtention d'éthanolméthylamine, dans le dédoublement de la thébaïne, rend la première hypothèse la plus vraisemblable.

La formation, dans la décomposition de l'iodométhylate de méthylméthébénineméthine, d'un dérivé phénanthrénique non saturé, permet de comprendre la production d'un corps neutre, le méthébénol, produit de la dégradation de l'iodométhylate de méthébénineméthine. Le méthébénol doit être engendré aux dépens d'un composé vinylique intermédiaire, par la création d'un noyau

hétérocyclique oxygéné (1)

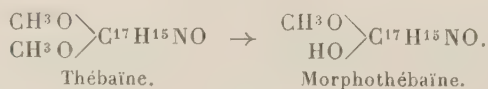


L'obtention de méthébénol, par simple cristallisation du triméthoxyvinylphénanthrène dans l'acide acétique, apporta, dans la suite, un appui en faveur de cette hypothèse.

Résultats fournis par l'étude de la morphothébaïne.

1. L'action sur la thébaïne de l'acide chlorhydrique concentré, s'effectuant au voisinage de 100° en tubes scellés, avait donné à Roser et Howard (2) une base nouvelle, à laquelle ils avaient attribué la composition C¹⁷H¹⁷NO³. D'après les idées de ces auteurs, elle provenait de la complète déméthylation de la thébaïne, et, par suite, se rapprochait de la morphine. Aussi, cette base fut-elle appelée morphothébaïne.

Freund (3), en 1899, détermina la composition exacte de la morphothébaïne C¹⁸H¹⁹NO³ et montra que, dans sa formation, un seul groupe méthoxyle se trouvait saponifié. La morphothébaïne, étant en outre, une base tertiaire, comme la thébaïne, les relations entre ces deux composés apparaissaient à Freund celles d'un phénol avec son éther méthylique.



Cependant, la méthylation de la morphothébaïne, qui aurait dû

(1) PSCHORR et MASSAGIU, t. XXXVII, 1904, p. 2780.

(2) ROSER et HOWARD, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XVII, 1884, p. 527.

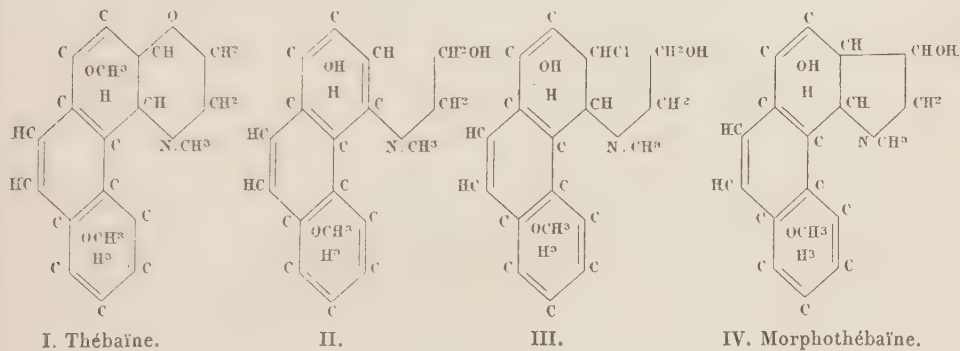
(3) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXII, 1899, p. 173.

produire l'iodométhylate de thébaïne, fournit un composé différent.

De plus, tandis que la thébaïne est décomposée par l'action de l'anhydride acétique en acétylthébaol et méthylacétyléthanolamine, la morphothébaïne donna un dérivé triacétylé.

Enfin, dans les conditions où la soude décompose l'iodométhylate de thébaïne en tétraméthylènediamine, l'iodométhylate de morphothébaïne ne fut pas attaqué, et ce ne fut que par fusion avec les alcalis, qu'on observa, par une décomposition avancée, la production d'un mélange de bases diverses.

Une modification dans la structure de la molécule alcaloïdique a donc lieu lors de la formation de la morphothébaïne, et Freund admit que, sous l'action de l'acide chlorhydrique, le noyau oxazinique était hydrolysé, en donnant le composé (II). Celui-ci, fixant HCl, se transformerait en dérivé chloré (III). Ce dernier, par cyclisation, donnerait la morphothébaïne (IV).



La formule pyrrolique (1) de la morphothébaïne pouvait expliquer la grande stabilité de l'iodométhylate de morphothébaïne à l'égard des alcalis. Elle permettait aussi de concevoir la production d'un composé triacétylé par ouverture de la chaîne azotée.

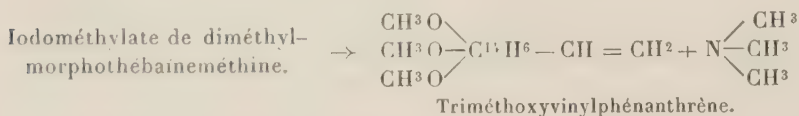
2. Dans la suite, Pschorr et Knorr (2), en traitant l'iodométhylate de morphothébaïne par le sulfate de méthyle en présence de soude, avec addition subséquente d'iodure de potassium au

(1) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXII, 1899, p. 175.

(2) PSCHORR et KNORR, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3153.

mélange, obtinrent, avec des rendements presque quantitatifs, un composé résultant de l'introduction de trois groupes méthyles dans la molécule de l'iodométhylate. Deux de ceux-ci, devant se trouver sur les hydroxyles, le troisième ne pouvait être fixé que sur l'azote ; par suite, cette dernière fixation se trouvait précédée de l'ouverture de la chaîne azotée. Le produit ainsi obtenu est donc une base méthinique, d'où la désignation d'iodométhylate de diméthylmorphothébaïneméthine.

Ce composé, traité par la soude, fut dédoublé en triméthylamine et triméthoxyvinylphénanthrène



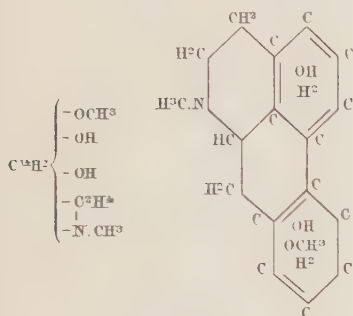
Le triméthoxyvinylphénanthrène, préparé à partir de l'iodométhylate de diméthylmorphothébaïneméthine, ne subit aucune modification par ébullition en présence d'acide acétique, contrairement au triméthoxyvinylphénanthrène, obtenu, à partir de la thébénine qui, dans ces conditions, se transforme en méthébénol.

Enfin, l'acide triméthoxyphénanthrène-carbonique, provenant de la morphothébaïne par oxydation du dérivé vinylé, se montra différent de l'acide isomère dérivant de la thébénine. Il distilla sans décomposition sous une pression de 30^{mm}, alors que son isomère, dans ces conditions, perd une molécule d'anhydride carbonique.

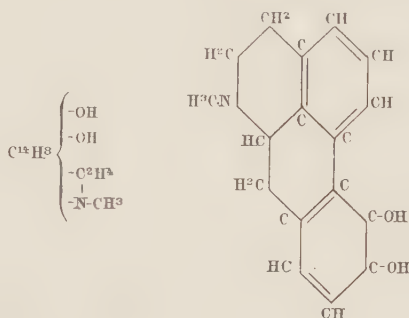
3. Le dédoublement de la morphothébaïne ne s'explique pas en admettant la formule de Freund, où l'un des hydroxyles se trouve placé sur le noyau pyrrolique. Du reste, le mode de production de la morphothébaïne, qui est identique à celui de l'apomorphine, laissait prévoir une relation étroite entre ces deux composés.

C'est ainsi que la formation d'un dérivé tribenzoylé, par ébullition de la morphothébaïne avec le chlorure benzoïque, donnant un composé dépourvu de propriétés basiques, rappelait la préparation de la tribenzoylapomorphine. Enfin, l'obtention par Pschorr et Halle de tribenzoylmorphothébaïnequinone, semblable, dans ses réactions, à la tribenzoylapomorphinequinone, plaidait en faveur d'un rapprochement entre ces deux composés.

Comme conséquence de ces observations, Pschorr et Knorr proposèrent, pour la morphothébaïne, une formule pyridique, analogue à celle admise pour l'apomorphine ⁽¹⁾



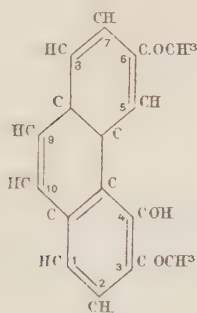
Morphothébaïne.



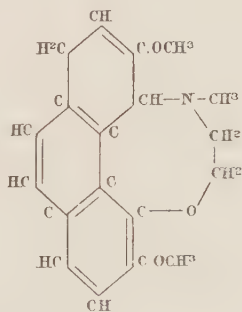
Apomorphine.

Ces résultats comportaient une modification de la formule de la thébaïne proposée par Freund, déjà transformée après la détermination de la constitution du thébaol.

Une relation de constitution entre le thébaol et le méthylmorphol avait été mise en évidence par le fait que le thébaol, comme le méthylmorphol, s'était montré extrêmement altérable en solution alcaline; il se différenciait en cela de l'isométhylmorphol (4-méthoxy-3-oxyphénanthrène) ⁽²⁾ et de l' α -pseudothébaol (4-8-diméthoxy-3-oxyphénanthrène) ⁽³⁾ qui sont inaltérables.



Thébaol.



Thébaïne (2° formule de Freund).

(1) PSCHORR et KNORR, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3153.

(2) PSCHORR et SUMULEANU, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXV, 1902, p. 4410.

(3) PSCHORR, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXIII, 1900, p. 176.

La synthèse du thébaol démontra, en effet, que ce composé est le 3-6-diméthoxy-4-oxyphénanthrène (1).

Par suite, dans la formule de la thébaine, l'oxygène indifférent se trouve relié en 4.

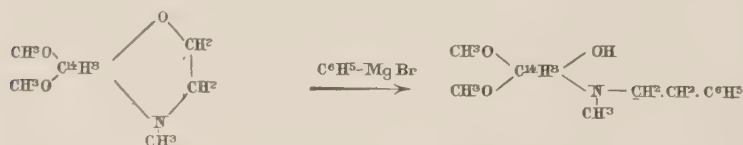
Résultats fournis par l'action des organomagnésiens sur la thébaine.

1. L'étude de la thébénine et celle de la morphothébaine rendaient peu probable l'existence dans la thébaine d'un noyau oxazinique. La décomposition de l'iodométhylate, par simple chauffage en présence de l'alcool, avec production de diméthylaminoéthyléther, allait, comme dans le cas de la morphine, à l'encontre de l'hypothèse d'un tel groupement.

En faisant agir le bromure de phénylmagnésium sur la thébaine, Freund (2) obtint une phényldihydrothébaine. Ce composé, en outre des deux méthoxyles existant dans l'alkaloïde, renferme un hydroxyle phénolique. Il donna des sels avec les alcalis.

La phényldihydrothébaine présentait également le caractère basique, elle fournit des composés cristallisés avec les acides.

La thébaine ne contenant pas de fonction cétonique, on doit penser que, dans cette réaction, l'oxygène indifférent se trouve intéressé. Le composé formé, à la fois phénolique et basique, ne peut prendre naissance que par ouverture de l'anneau oxygéné :



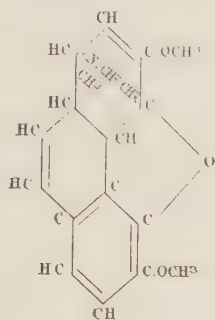
2. Or, la décomposition de la phényldihydrothébaine, après méthylation progressive, fournit la triméthylamine et le phényldihydrothébénol. Ce dédoublement ne peut donc être interprété en partant des formules précédentes.

Il est donc logique d'admettre, dans la thébaine, une fonction

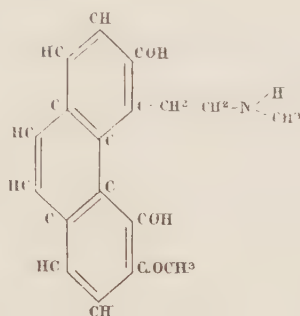
(1) PSCHORR, SEYDEL et STÖHRER, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXV, 1902 p. 4400.

(2) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3234.

éther oxyde analogue à celle de l'oxyde d'éthylène. L'alcaloïde ne renferme donc pas le groupement $O \cdot CH^2 \cdot CH^2 \cdot N \cdot CH^3$, mais le complexe $\cdot CH^2 \cdot CH^2 \cdot N \cdot CH^3$. Et Freund proposa de représenter le thébaïne par le schéma (I).



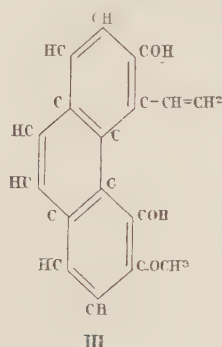
Thébaïne (3° formule de Freund).



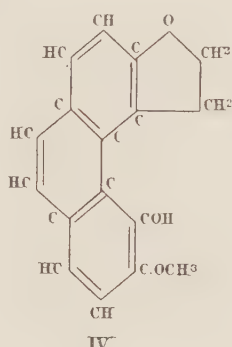
Thébénine.

La thébénine possédant une chaîne latérale azotée et deux hydroxyles phénoliques, ainsi qu'il résulte des données précédentes, est représentée par (II).

La formation de thébénol (IV) se réaliserait aux dépens d'un composé vinylique (III), la cyclisation s'effectuant par l'intermédiaire d'un hydroxyle phénolique occupant une position favorisée.



Composé vinylique.



Thébénol.

Résultats fournis par l'étude de la thébaïne

1. En chauffant la thébaïne avec de l'acide chlorhydrique, Howard ⁽¹⁾ isola un composé qu'il appela « chlorhydrate acide ». Ce sel acide se transforma par ébullition dans l'eau ou dans l'acide chlorhydrique étendu en un sel neutre. Ce dernier constitue le chlorhydrate de morphothébaïne; par aucun traitement, il ne put régénérer le chlorhydrate acide.

Le chlorhydrate acide, conduisant de la thébaïne à la morphothébaïne, constitue vraisemblablement un corps chloré intermédiaire, formé par l'ouverture de la liaison oxydique.

2. Dans le but d'isoler un dérivé stable correspondant à ce composé chloré, Pschorr traita la thébaïne par les réducteurs ⁽²⁾.

En soumettant l'alcaloïde à l'action réductrice d'un mélange de chlorure d'étain et d'acide chlorhydrique, il obtint un corps de composition $C^{18}H^{24}NO^3$, la thébaïne.

La thébaïne, comme il a déjà été indiqué, possède dans sa molécule, un hydroxyle phénolique, un méthoxyle, et une fonction cétonique. Celle-ci est mise en évidence par production d'hydrazone, de semi-carbazone, d'oxime et par la formation d'un composé alcoolique, lors de sa réduction par l'amalgame de sodium.

La dégradation de l'iodométhylate de méthylthébaïne ⁽³⁾ fournit, ainsi qu'il a été mentionné page 27, l'acétyléthanoldiméthylamine et le diméthylmorphol. Ce dédoublement démontre que, dans la thébaïne, l'azote est lié à une chaîne renfermant deux atomes de carbone.

Comme d'autre part, le diméthylmorphol est le 3-4-diméthoxyphénantrène et que, dans la thébaïne, les méthoxyles sont en 3 et 6, il est ainsi démontré que, dans la thébaïne, le méthoxyle 3, persiste, et que l'hydroxyle correspondant à l'oxygène indifférent est en 4. L'oxygène cétonique ne peut, en effet, qu'être situé en 6, la thébaïne ayant également été obtenue à partir de la codéine.

(1) HOWARD, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XVII, 1884, p. 527.

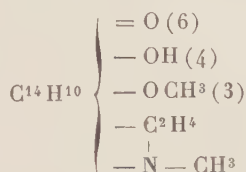
(2) PSCHORR, *Ber. d. d. chem. Ges.* t. XXXVIII, 1905, p. 3160.

(3) PSCHORR et KNORR, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3172.

On peut rendre compte de la production de ce composé de la manière suivante :

- a) Ouverture de la liaison oxydique et formation d'un hydroxyle phénolique en 4;
- b) Saponification du méthoxyle en 6;
- c) Transformation de l'hydroxyle en 6 en dérivé cétonique, par un mécanisme qui sera indiqué plus loin.

La thébaïne, qui ne renferme plus d'atome d'oxygène indifférent, peut donc être schématiquement représentée comme suit :



3. La formation d'éthanoldiméthylamine, par décomposition de la base méthylthébaïneméthine, montre que l'aminoalcool se produit par scission directe du complexe $\text{CH}^2.\text{CH}^2.\text{N}.\text{CH}^3$. Elle apporte un argument en faveur de l'hypothèse déjà mentionnée pour la morphine, à savoir : que la production d'éthanoldiméthylamine se fait aux dépens d'un dérivé vinylique intermédiaire



Les résultats obtenus dans l'étude de la thébénine, de la morphothébaïne, de la thébaïne, enfin la façon dont se comporte la thébaïne vis-à-vis des composés organomagnésiens, démontrent que l'hypothèse d'un noyau oxazinique ne peut être retenue.

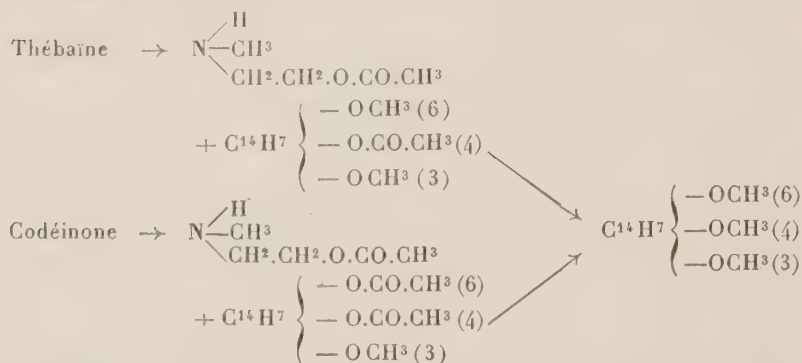
On est ainsi conduit à admettre que, dans la thébaïne, l'atome d'oxygène indifférent se trouve engagé dans une liaison oxydique.

Résultats fournis par l'examen des relations entre la thébaïne et la codéine.

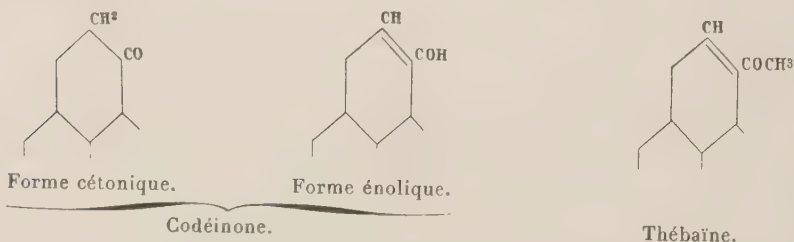
1. La thébaïne, traitée par l'alcool absolu et le sodium, fournit une dihydrothébaïne, $\text{C}^{19}\text{H}^{23}\text{NO}^3$, possédant la même composition que la méthylcodéine, mais complètement différente de cette der-

nière par ses réactions et ses propriétés, ainsi que le constata Freund (1).

La décomposition de la thébaïne, par ébullition avec l'anhydride acétique, donnant l'acétyléthanolméthylamine et le diméthoxy-3-6-acétoxy-4-phénanthrène; la décomposition de la codéinone par ce réactif produisant le même composé basique et le 3-méthoxy-4-6-diacétoxyphénanthrène, enfin les deux dérivés phénanthréniques conduisant au même 3-4-6-triméthoxyphénanthrène, les relations entre ces divers composés peuvent être nettement mises en évidence.



2. Knorr émit l'hypothèse que la thébaïne est l'éther méthylique correspondant à la forme énolique de la codéinone, c'est-à-dire que le groupe $\text{CO} - \text{CH}^2$ de la codéinone se trouve remplacé, dans la thébaïne, par le complexe $-\text{C}(\text{OH}) = \text{CH}-$; l'hydroxyle étant méthylé :

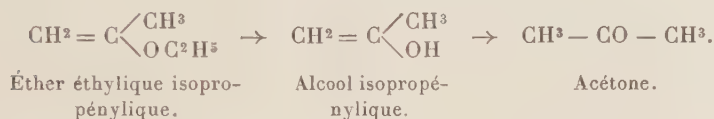


L'exactitude de cette conception fut démontrée par la transformation de la thébaïne en codéinone.

(1) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3234.

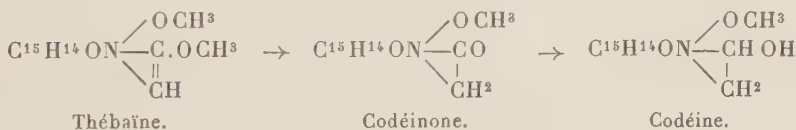
En traitant la thébaïne par les acides étendus, agissant seulement pendant quelques minutes, à chaud, ou en prolongeant le contact pendant 20 jours, à froid, Knorr transforma la thébaïne en codéinone (1).

Le méthoxyde de la thébaïne qui occupe la position 6 dans le noyau phénanthrénique se trouve donc saponifié, même à froid, sous l'influence des acides, et ce fait, assez surprenant pour un éther oxyde phénolique, s'explique cependant par la présence du groupement $\text{>C}=\text{C}<\text{OR}$, caractéristique des éthers oxydes vinyliques aliphatiques. Or, on sait combien, sous l'influence des acides minéraux dilués, les éthers oxydes vinyliques aliphatiques sont facilement hydrolysés avec formation d'alcool $\text{>C}=\text{C}<\text{OH}$, qui s'isomérisé en cétone $=\text{CH}-\text{CO}-$, comme le montre l'exemple suivant (2) :



Les éthers oxydes de ce type sont appelés, par Knorr, énoles-éthers; on peut, en effet, les considérer comme les éthers oxydes dérivés de la forme énolique des aldéhydes ou des cétones. La thébaïne serait ainsi l'énol-éther méthylque de la codéinone.

Comme la codéinone régénère la codéine par hydrogénation, le passage de la thébaïne à la codéine se trouve ainsi directement réalisé.



3. Freund avait réussi également, par un procédé différent, à transformer la thébaïne en codéinone (3).

En solution chloroformique, la thébaïne fixa le brome en don-

(1) KNORR, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 1409.

(2) FAWORSKY, *Journ. f. prakt. Chem.*, 2^e série, t. XXXVII, 1888, p. 534.

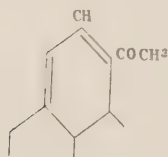
(3) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 844.

nant un composé d'addition peu stable qui ne put être isolé. Parmi les produits de décomposition de celui-ci, se trouva un corps bien cristallisé, $C^{18}H^{20}NO^4Br.HBr$, d'où les alcalis séparèrent une base $C^{18}H^{18}NO^3Br$. Celle-ci renferme un seul méthoxyle, elle est, en outre, méthylée à l'azote. Ici donc, comme dans la production de la thébénine ou de la morphothébaïne, un des méthoxyles a été saponifié.

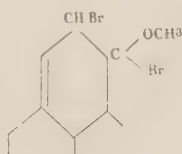
Ce composé bromé est insoluble dans les alcalis et, par là, se différencie des monobromothébénine et monobromomorphothébaïne, corps phénoliques.

Il présente, au contraire, un caractère cétonique et correspond à la bromocodéinone; l'hydrogénation le transforme, en effet, en codéinone.

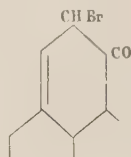
L'action du brome peut s'expliquer de la manière suivante : l'halogène se fixe sur la double liaison qui existe dans le noyau hydrogéné de la thébaïne (I), et le composé ainsi formé (II) perd aussitôt une molécule de bromure de méthyle, avec production de bromocodéinone (III) :



I.



II.



III.

4. La saponification du méthoxyle, sous l'influence des acides dilués, laissait prévoir la production intermédiaire de codéinone, dans la transformation de la thébaïne en thébénine et morphothébaïne, par action de l'acide chlorhydrique.

En effet, en soumettant la codéinone à l'action de l'acide chlorhydrique étendu et à une température voisine de 100° , maintenue seulement quelques minutes, on forma la thébénine; en opérant avec de l'acide chlorhydrique concentré, on obtint la morphothébaïne (¹).

Il y a plus, la codéinone, soumise à l'influence des agents de

(¹) KNORR et HÆRLEIN, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 1410.

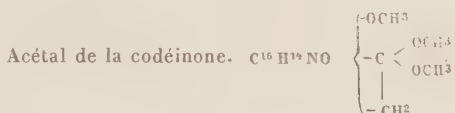
réduction, comme le chlorure d'étain en solution chlorhydrique, se transforma en thébaïne.



Ainsi, on peut, à partir de la codéine, préparer les mêmes produits que ceux obtenus dans la dégradation de la thébaïne.

Ces résultats, ajoutés à ceux concernant la transformation de la thébaïne en codéine, montrent, d'une façon nette, les relations étroites de structure existant entre les deux alcaloïdes : codéine et thébaïne.

Cependant, l'opération inverse, c'est-à-dire l'obtention de thébaïne à partir de la codéine, n'a pu être réalisée. Les essais de Knorr et Roth, utilisant comme point de départ l'acétal de la codéinone n'ont pas abouti (1).



5. Knorr et Hørlein transformèrent l'isocodéine en thébénine et morphothébaïne, l'allo-pseudocodéine et la pseudocodéine, en dérivés de la thébénine.

En traitant la pseudocodéinone par l'anhydride acétique bouillant, on constata que cette base était peu attaquée, alors que, dans ces conditions, la codéinone est dédoublée en composé basique et dérivé phénanthrénique. La pseudocodéinone produit surtout, dans cette opération, la triacétylthébénine (2).

Or, ainsi qu'il a été démontré, l'allo-pseudocodéine et la pseudocodéine correspondent à la pseudocodéinone et sont des dérivés du 3-4-8-trioxyphénanthrène.

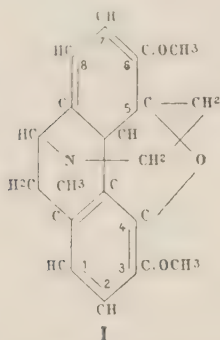
Si donc, on admet que la thébénine correspond à la pseudocodéinone, il faut alors envisager que sa formation, à partir de la codéine ou de la thébaïne, est le résultat d'une migration de l'oxyhydryle de la position 6 à la position 8.

(1) KNORR et ROTH, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 1409.

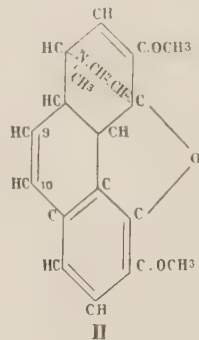
(2) KNORR et HØRLEIN, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 2034.

Et ceci se trouve en parfait accord avec la transformation de la codéine en pseudocodéine sous l'influence des acides dilués.

Ces divers résultats conduisent à envisager la thébaïne comme possédant une structure tout à fait voisine de celle de la codéine; la formule (I) de Pschorr et Knorr tient compte de ces relations, la formule (II) est celle admise par Freund.



Thébaïne (formule Knorr-Pschorr).



(Formule de Freund).

Résultats fournis par l'étude de la constitution de la thébénine

1. Les travaux récents de Pschorr sur la thébénine et la morphothébaïne montrent que la formule (I), proposée pour la thébaïne, est la plus vraisemblable.

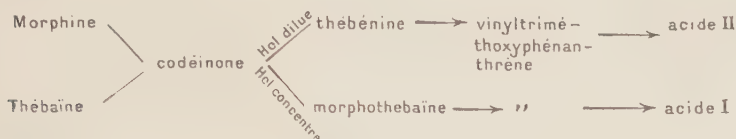
La fixation en 5 du complexe — C. C. N — résulte de la nécessité de prouver la production facile de pyrène par distillation pyrogénée du thébénol. Mais, à haute température, des migrations moléculaires peuvent être envisagées. Ainsi, Pschorr et Karo ⁽¹⁾ ont montré que la réduction du diméthoxyvinylphénanthrène produit deux éthylphénanthrènes.

S'il était établi, d'une façon définitive, que l'hydroxyle phénolique se trouve dans la thébénine en position 8, le rejet de la formule de Freund s'imposerait.

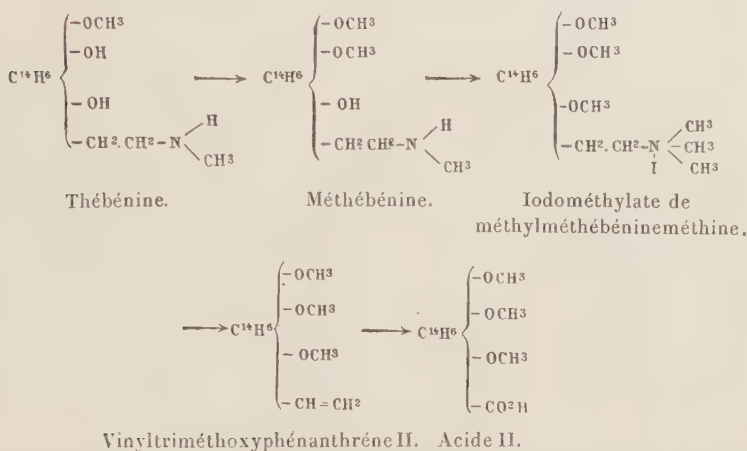
2. Dans ce but, Pschorr utilisa, comme point de départ, les produits appelés *acide* (I) et *acide* (II), obtenus dans la dégrada-

(1) PSCHORR et KARO, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXIX, 1906, p. 3125.

tion de la thébénine et de la morphothébaïne. Ces acides peuvent d'ailleurs être considérés comme provenant de la thébaïne ou de la morphine :



L'acide II fut obtenu par la série de réactions suivantes :



Cet acide II perd déjà une molécule d'anhydride carbonique au-dessous de son point de fusion en donnant un dérivé phénanthrénique identique au 3-4-8-triméthoxyphénanthrène (1).

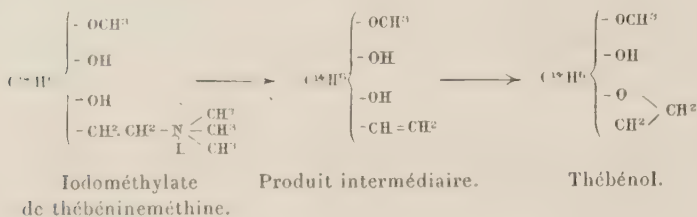
Dans la thébénine, les trois atomes d'oxygène occupent donc les positions 3.4.8. Or, la pseudocodéinone, qui se transforme facilement en thébénine, possède un seul méthoxyle placé en position 3; le méthoxyle de la thébénine se trouve donc en 3, les hydroxyles phénoliques se trouvent par suite en 4 et 8.

3. Il reste maintenant à situer la chaîne vinylée et, par suite, le point d'attache carboné du complexe — C.C.N —.

On sait que si l'on décompose l'iodométhylate de thébénine, sans préalablement méthyler les hydroxyles phénoliques, il ne se

(1) P. SCHÖRR, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXIII, 1910, p. 59.

produit pas de dérivé vinylique. Il y a formation d'un noyau hétérocyclique par fermeture de la chaîne, le reste vinylique s'additionnant à l'un des hydroxyles libres.

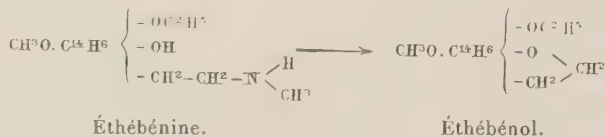


La grande tendance à la cyclisation, offerte par ces dérivés, fut mise en évidence par la propriété du vinyltriméthoxyphénanthrène II, qui, par simple dissolution à chaud dans l'acide acétique, perdit un méthoxyle et se transforma en méthébénol ⁽¹⁾.

Le reste vinylique se trouve donc vis-à-vis de l'un des OH méthoxylés dans une position favorable pour la fermeture d'une chaîne.

On peut donc tirer une conclusion sur la situation du reste vinylique, d'après la participation de l'oxyhydre 4 ou de l'oxyhydre 8 à la formation du nouveau noyau. Cette détermination a été obtenue par les recherches suivantes.

4. De l'éthébénine (p. 65) dérive l'éthébénol, dans lequel le groupe éthoxyle est intact, de sorte que l'hydroxyle phénolique restant concourt à la fermeture de la chaîne :

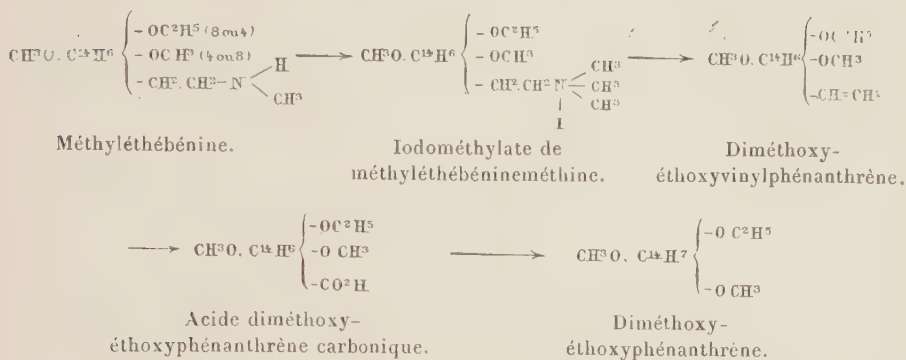


Pour éviter la cyclisation et se placer dans les conditions qui conduisent aux acides oxyphénanthréniques, Pschorr transforma l'éthébénine en méthyléthébénine.

La dégradation de celle-ci devait conduire, soit au 3-4-diméthoxy-

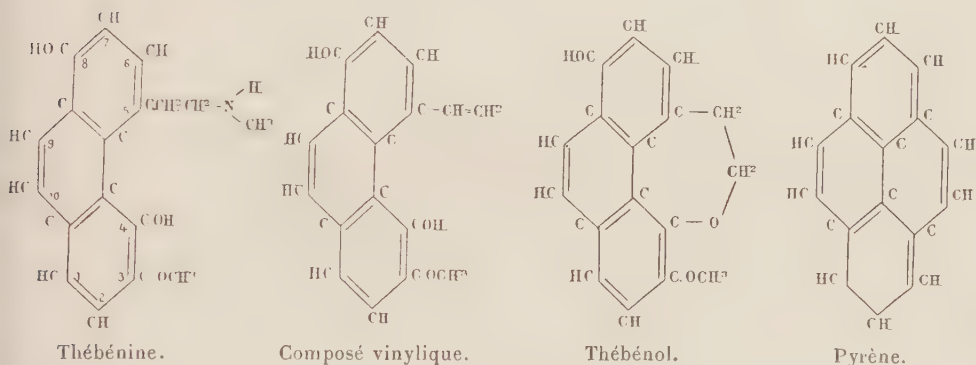
(¹) PSCHORR, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXVII, 1904, p. 2780.

8-éthoxyphénanthrène, soit au dérivé 3-8-diméthoxy-4-éthoxyphénanthrène (1).



L'expérience montra que le produit final de cette dégradation était identique au 3-4-diméthoxy-8-éthoxyphénanthrène, obtenu synthétiquement (2).

Il s'ensuit que la fermeture de la chaîne, dans les dérivés du thébénol, se produit par l'hydroxyle en position 4.



Le reste vinylique ne peut qu'être attaché au noyau (III), ainsi qu'il résulte des observations faites au cours de l'étude de la morphine et de la codéine.

La position 5 est la plus favorable pour effectuer une cyclisation avec l'oxygène 4, et former le thébénol. Le caractère purement

(1) PSCHORR, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXIII, 1910, p. 61.

(2) PSCHORR et ZEIDLER, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXIII, 1910, p. 75.

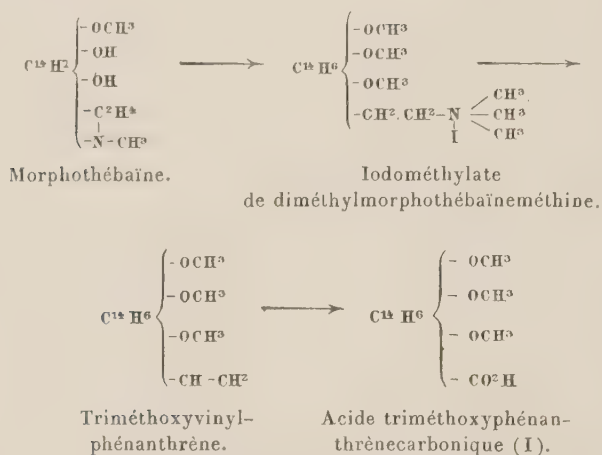
aromatique de la thébénine ne permettant pas d'envisager une migration lors de la production de thébénol, il suit de là que l'at-
tache du complexe — C. C. N — est en 5 dans la thébénine.

Du fait de la situation d'un hydroxyle en 8, la thébénine appar-
tient à la série des isomorphines β et γ et des allo pseudocodéine et
pseudocodéine.

Résultats fournis par l'étude de la constitution de la morphothébaïne.

1. La dégradation de l'iodométhylate de méthylmorphothébaïne-
méthine donna à Pschorr et Knorr (1) un acide triméthoxyphéna-
nthrénecarbonique, désigné *acide I*.

La suite de réactions conduisant à cet acide est indiquée dans le
tableau suivant :



Cet acide se montra particulièrement stable, il ne perd pas d'anhy-
dride carbonique par l'action de la chaleur, même prolongée. Pour-
tant, il donna, par distillation de son sel d'argent, un produit huileux
neutre. Celui-ci fournit un picrate, dont le point de fusion est
voisin de celui du 3-4-6-triméthoxyphénanthrène. Cela tendait à

(1) PSCHORR et KNORR, *Bér. d. d. chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3153.

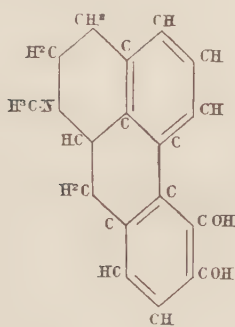
faire admettre, dans la morphothébaïne, la disposition 3-4-6, pour les hydroxyles ou méthoxyles (¹).

2. L'application à l'acide I, ou mieux encore à son éther éthylique, de la méthode de Curtius, décrite page 37, conduit à un dérivé aminé. La diazotation de celui-ci, opérée en solution diluée et en présence d'acide sulfureux, fournit le composé phénolique correspondant. Ce dernier, par méthylation, donna un tétraméthoxyphénanthrène (²).

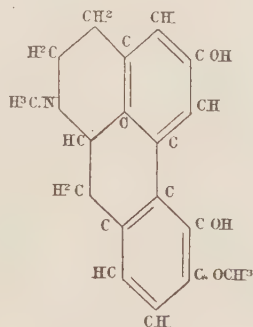
Or, cet éther est identique au 3-4-6-8-tétraméthoxyphénanthrène de synthèse, préparé par Pschorr (⁴).

Par conséquent, dans la morphothébaïne, le complexe — C.C.N — est attaché, par sa liaison carbonée, en 8 au noyau phénanthrénique.

Les relations de propriétés de la morphothébaïne et de l'apomorphine rendaient très probable une constitution identique chez ces deux corps; les résultats précédents démontrent l'exactitude de cette hypothèse.



Apomorphine.



Morphothébaïne.

La formule proposée par Freund pour la thébaïne ne se trouve pas en accord avec tous ces faits, car elle nécessiterait, pour expliquer la production de morphothébaïne, un déplacement total du complexe — C.C.N —, ce qu'il est impossible d'admettre.

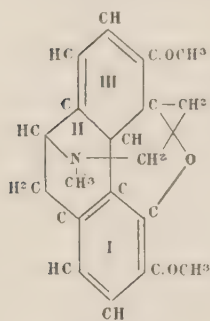
L'action de l'acide chlorhydrique sur la thébaïne, avec formation

(¹) PSCHORR, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXIII, 1910, p. 54,

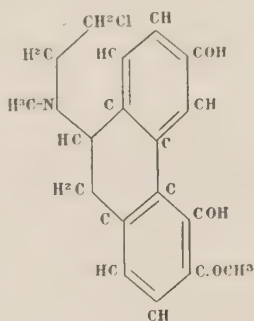
(²) PSCHORR, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXXII, 1911, p. 50.

de thébénine et de morphothébaïne, se trouve donc accompagnée, dans les deux cas, d'une modification assez profonde de la molécule de l'alcaloïde. On peut supposer que, lors de la production de la thébénine, la déméthylation du méthoxyle 6, suivie de la migration en 8, précède l'ouverture du complexe azoté. La formation alors probable de pseudocodéïnone, sous sa forme énolique, produit, en (III) du noyau phénanthrénique, un système dihydroaromatique. Celui-ci imprime un caractère particulier au composé et permet l'ouverture de la chaîne latérale par l'azote.

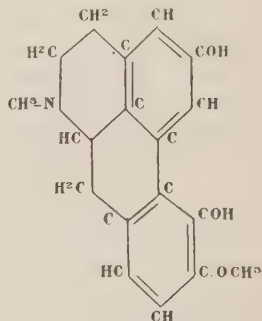
Au contraire, sous l'action des acides concentrés, la liaison oxydique se trouverait rompue avec production d'hydroxyle phénolique, et le système — C.C.N — se libérerait par son attache carbonée. Le noyau (III) du squelette phénanthrénique, devenu alors purement aromatique, permettrait la saponification du méthoxyle 6; il se produirait un composé intermédiaire chloré (chlorhydrate acide de Howard). Ce dernier, par une réaction interne, conduirait à un dérivé isoquinoléique.



Thébaïne.



Chlorhydrate acide.



Morphothébaïne.

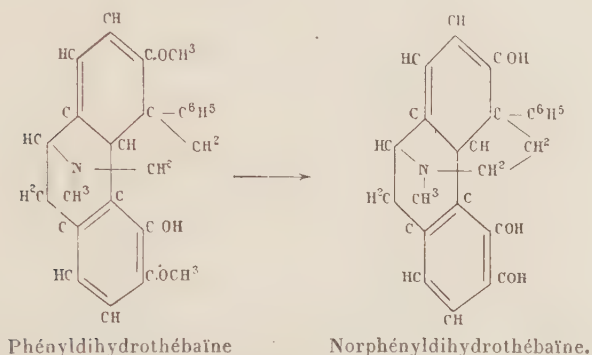
Un processus du même ordre peut être admis pour la formation de l'apomorphine à partir de la morphine. La perte d'une molécule d'eau aux dépens de l'hydroxyle alcoolique de la morphine, se produirait en même temps que se réaliserait l'ouverture du complexe azoté et de l'oxygène en liaison oxydique. Le noyau, devenu purement aromatique, se prêterait à la formation d'un composé isoquinoléique, par l'intermédiaire d'un dérivé chloré, obtenu par Ach et Steinboch (1).

(1) ACH et STEINBOCH, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 4281.

L'obtention d'apocodéine à partir de la pseudocodéine, où l'oxhydryle alcoolique est en 8, implique une déshydratation précédant la production du noyau quinoléique.

4. Cette différence dans la manière de se comporter, observée chez les composés aromatiques ou hydroaromatiques, est mise en évidence par les propriétés de la phényldihydrothébaïne (¹).

Celle-ci, obtenue par Freund dans l'action du phénylbromure de magnésium sur la thébaïne, montra, contrairement à l'alcaloïde, une très grande stabilité vis à vis des acides : ainsi, chauffée en présence d'acide chlorhydrique, elle se transforma par déméthylation en norphényldihydrothébaïne.



Et ceci est en accord avec ce fait, maintes fois constaté, au cours de cette étude, que le dédoublement de la morphine et de la thébaïne dépend essentiellement du degré d'hydrogénation du noyau phénanthrénique.

Observations sur la fixation en 9 de la chaîne latérale azotée dans les alcaloïdes du groupe morphinique.

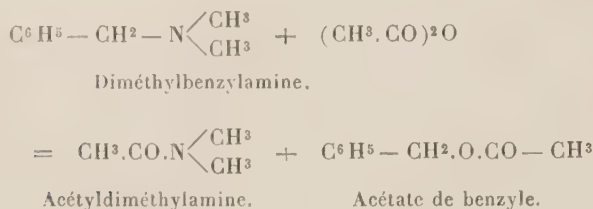
1. L'étude de la cétodihydrométhylmorphiméthine a conduit à admettre que le complexe — C.C.N — se trouve fixé, par son atome d'azote, sur les carbones 9 ou 10 du phénanthrène.

(¹) FREUND, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 3234.

Le choix de la position 9 fut surtout déterminé par la nécessité d'expliquer la production d'un noyau isoquinoléique dans la formation de l'apomorphine.

Tiffeneau ⁽¹⁾, en cherchant à approfondir le mécanisme du dédoublement des alcaloïdes du groupe morphinique, par l'action de l'anhydride acétique, a apporté certains arguments favorables à la fixation en 9 de l'attache azotée.

En traitant par l'anhydride acétique des benzylamines, c'est-à-dire des composés possédant un atome d'azote attaché à un noyau benzénique par l'intermédiaire d'un atome de carbone (carbone benzylique), ce savant a observé que les benzylamines tertiaires se décomposaient avec production d'alcalamide et acétate de benzyle ⁽²⁾.



Les benzylamines primaire et secondaire ne subissent, au contraire, d'autre modification, même par chauffage longtemps prolongé, que la transformation en amide acétique correspondant.

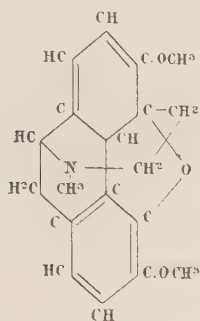
2. Or, la thébaïne, la codéïne, la pseudocodéïne traitées par l'anhydride acétique, se décomposent, les deux premières en diacétylétanolméthylamine : $\text{CH}^3.\text{CO} - \text{N} \begin{array}{l} \swarrow \text{CH}^3 \\ \searrow \text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{O}.\text{CO}.\text{CH}^3 \end{array}$ et dérivé phénanthrénique, la dernière, partiellement en ces composés et en triacétylthébinine.

Les relations de constitution entre la thébaïne et la codéïne, prise sous sa forme éolique, relatées page 76, montrent que ces corps sont des dérivés tétrahydrophénanthréniques, possédant le

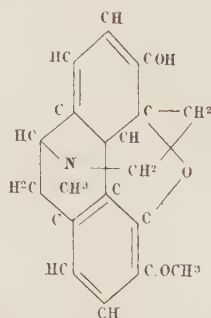
⁽¹⁾ TIFFENEAU et FUHRER, *Bull. Soc. chim.*, 4^e série, t. IX, 1911, p. 410.

⁽²⁾ TIFFENEAU, *Bull. Soc. chim.*, 4^e série, t. IX, 1911, p. 819 et Communication particulière.

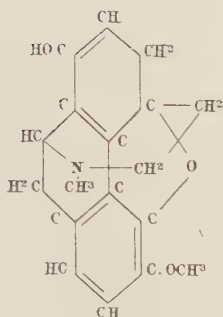
noyau (III) sous forme dihydroaromatique :



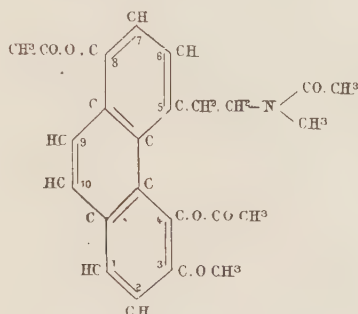
Thébaïne.



Codéinone (forme énolique).



Pseudo-codéinone
(forme énolique).



Triacétylthébénine.

La morphine et la codéine ne sont nullement décomposées par l'action de l'anhydride acétique, mais produisent la diacétylmorphine et l'acétylcodéine.

Cette modalité réactionnelle différente paraît donc liée d'une façon nette au degré d'hydrogénation du noyau (III), qui, dans la morphine et la codéine, est tétrahydrogéné.

3. Or, si l'on admet la fixation azotée en 9, la nature fortement hydroaromatique du noyau (III) peut, par son influence, expliquer l'action non décomposante de l'anhydride acétique sur la morphine ou la codéine, qui sont des dérivés de la tétrahydrobenzylamine.

La thébaïne, la codéinone, la pseudocodéinone, dihydrobenzylamines tertiaires, sont, par contre, décomposées et rentrent, dans le cas général, mentionné par Tiffeneau.

La fixation en 10 du complexe —C.C.N— ferait de tous ces

corps des benzylamines tertiaires, puisque le noyau (I) est purement aromatique.

Aucune différence ne devrait, dans ce cas, être observée, et l'anhydride acétique libérerait dans la thébaïne, la morphine et la codéine, la chaîne azotée en donnant, soit des dérivés phénanthréniques et de l'acétyléthanolméthylamine, soit des bases méthiniques.

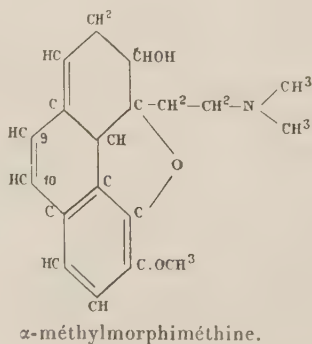
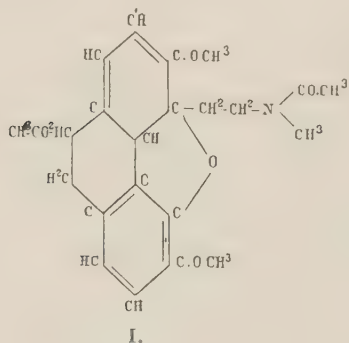
Un tel résultat n'étant pas obtenu, on est autorisé à fixer en 9 l'atome d'azote, car les substitutions que porte le noyau aromatique (I) ne pourraient en rien modifier l'allure de la réaction, ainsi qu'il résulte des observations faites sur les benzylamines hydroxylées et méthoxylées en ortho, méta et para.

4. Toutefois, la réaction typique de rupture à l'azote montre, à côté de l'amine acétylée, la production de l'éther acétique de l'alcool benzylique. On devrait donc s'attendre à obtenir, dans le cas de la thébaïne et de la codéine, un dérivé phénanthrénique acétylé en 9.

La formation de ce composé est tout à fait probable, ainsi qu'il résulte de l'observation suivante faite par Tiffeneau.

En laissant en contact, pendant un mois, à froid, des quantités équimoléculaires de thébaïne et d'anhydride acétique, on observa que l'alcaloïde, tout d'abord insoluble, disparut peu à peu. Alors que l'acétate de thébaïne est très soluble dans l'eau, le produit de la réaction précédente se montra insoluble, il se précipita en effet sous forme d'un liquide visqueux par addition d'un excès d'eau.

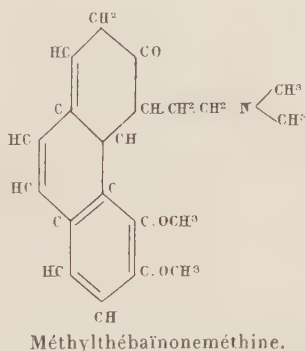
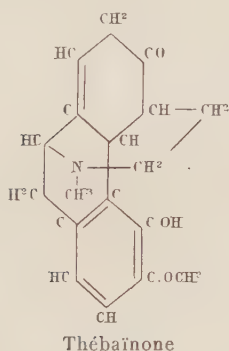
L'analyse et l'indice d'acétyle montra qu'il y avait fixation de deux groupes acétyles, ce qui serait en accord avec la formation d'une base diacétylée (I).



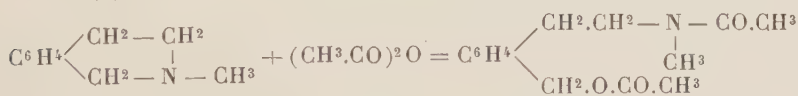
Mais l'instabilité de tels corps (I) rend probable leur décomposition sous l'action de la chaleur avec production d'acide acétique et création de la double liaison 9-10.

Cette observation, très intéressante, montre en outre que, lors du démembrement de la molécule alcaloïdique, sous l'influence de l'anhydride acétique, la rupture azotée précède la rupture carbonée. Celle-ci, ne se réalisant qu'à chaud, semble du reste conditionnée par la structure du carbone 5, et elle se produirait en même temps que l'ouverture de l'oxygène en liaison oxydique, comme, par exemple, dans les méthylmorphiméthines.

On ne saurait pourtant donner cette dernière explication que sous toute réserve, puisque la thébénine, chez laquelle la liaison oxydique a disparu, se forme par l'action de l'anhydride acétique sur la pseudocodénone, et que la thébaïne, qui ne possède plus d'oxygène en liaison oxydique, n'est décomposée par l'anhydride acétique qu'après formation de méthylthébaïnoneméthine, c'est-à-dire, après ouverture de la liaison azotée, par application de la méthode d'Hofmann.



5. Enfin, l'action de l'anhydride acétique sur la tétrahydrométhylisoquinoléine détermine également la rupture de la liaison azotée (1).

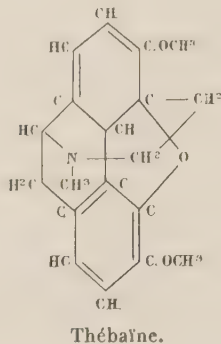
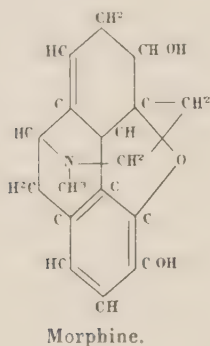


(1) TIFFENEAU, *Bull. Soc. chim.*, 4^e série, t. IX, 1911, p. 819.

Cette réaction rappelle la formation de composés tribenzoylés par traitement de l'apomorphine ou de la morphothébaïne par le chlorure benzoïque, elle vient à l'appui de l'existence d'un noyau isoquinoléique dans ces dérivés.

Ces expériences, en même temps qu'elles permettent d'interpréter le mécanisme de l'action de l'anhydride acétique sur les alcaloïdes morphiniques, apportent, pour la première fois, un argument sérieux en faveur de la fixation de l'azote en 9 sur le noyau phénanthrénique.

6. En résumé, les deux formules, admises actuellement pour représenter la morphine et la thébaïne, sont celles proposées par Knorr et par Pschorr.



Conclusions.

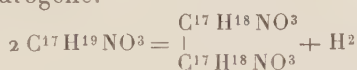
Les recherches exposées montrent les difficultés rencontrées dans l'étude de la constitution de la morphine et de la thébaïne; si, malgré l'accumulation de nombreux travaux, la structure moléculaire de ces alcaloïdes n'est pas complètement établie, le problème est singulièrement limité, et on peut penser que la solution définitive ne saurait être longtemps attendue.

CHAPITRE III.

PSEUDOMORPHINE (DÉHYDROMORPHINE, OXYMORPHINE, OXYDIMORPHINE).

1. Cet alcaloïde fut obtenu pour la première fois par Pelletier et Thiboumery ⁽¹⁾, qui le retirèrent des eaux-mères du sel de Grégory (chlorhydrate de morphine et de codéine). En raison de la propriété qu'il possède de donner, comme la morphine, une coloration bleue avec le perchlorure de fer, ces auteurs le nommèrent pseudomorphine. Hesse ⁽²⁾ étudia ensuite la pseudomorphine et lui assigna la formule $C^{17}H^{19}NO^3$; il démontra, en outre, son identité avec l'oxymorphine, préparée par Schutzenberger, en faisant réagir l'acide azoteux sur l'azotate de morphine ou le nitrite d'argent sur le chlorhydrate de morphine ⁽³⁾.

Polstorff ⁽⁴⁾ précisa les conditions de formation de la pseudomorphine; il montra qu'elle se produit par l'action des oxydants faibles sur une solution alcaline de morphine, il indiqua sa composition $C^{34}H^{36}N^2O^6$, et il considéra ce composé comme résultant de la condensation de deux molécules de morphine avec départ de deux atomes d'hydrogène.



Le poids moléculaire de la pseudomorphine déterminé par G. Bertrand et V. Meyer ⁽⁵⁾ correspond bien à la formule donnée par Polstorff.

(1) PELLETIER et THIBOUMERY, *Journ. Pharm. et Chim.*, 2^e série, t. XXI, 1835, p. 569.

(2) HESSE, *Liebig's Annalen*, t. CXLI, 1867, p. 87; Suppl., t. VIII, 1871, p. 267.

(3) SCHUTZENBERGER, *Bull. Soc. chim.*, 2^e série, t. IV, 1865, p. 176.

(4) POLSTORFF, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XIII, 1880, p. 86.

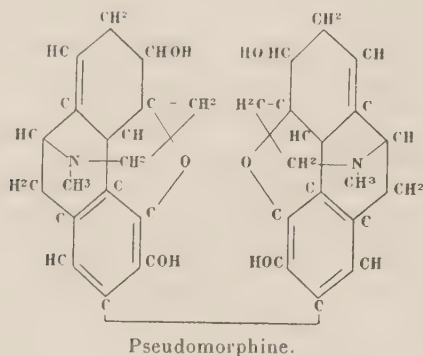
(5) G. BERTRAND et V. MEYER, *Ann. de Chim. et de Phys.*, 8^e série, t. XVII, 1909, p. 504.

2. La formation de ce corps sous l'action des ferments oxydants indiquée par Bourquelot ⁽¹⁾, et étudiée par Bougault ⁽²⁾, et l'obtention de composés de condensation réalisée par Cousin et Hérissé avec les phénols ⁽³⁾, soit au moyen des oxydants faibles, soit en utilisant le suc de *Russula Delica*, conduisent à envisager une réaction du même ordre s'effectuant aux dépens du noyau phénolique de la morphine.

La pseudomorphine fournissant un dérivé tétracétylé ⁽⁴⁾, l'union des deux restes morphiniques ne peut donc être réalisée par l'intermédiaire de l'oxygène.

Comme l'atome de carbone en position para du groupe phénolique est quaternaire, il ne peut non plus permettre la réunion des deux restes morphiniques.

Il est vraisemblable que la suture a lieu par l'intermédiaire du carbone 2 où se portent habituellement les substitutions : Cl, Br, NO², NO.



La facile production de pseudomorphine par oxydation rend peu probable son existence dans l'opium.

Il est logique de penser qu'elle se forme au cours des traitements effectués pour isoler les divers alcaloïdes.

(¹) BOURQUELOT, *Journ. Pharm. Chim.*, t. IV, 1896, p. 482.

(²) BOUGAULT, *Journ. Pharm. Chim.*, 6^e série, t. XVI, 1902, p. 49.

(³) COUSIN et HÉRISSEY, *C. R. Acad. Sc.* t. CXLVI, 1908, p. 292.

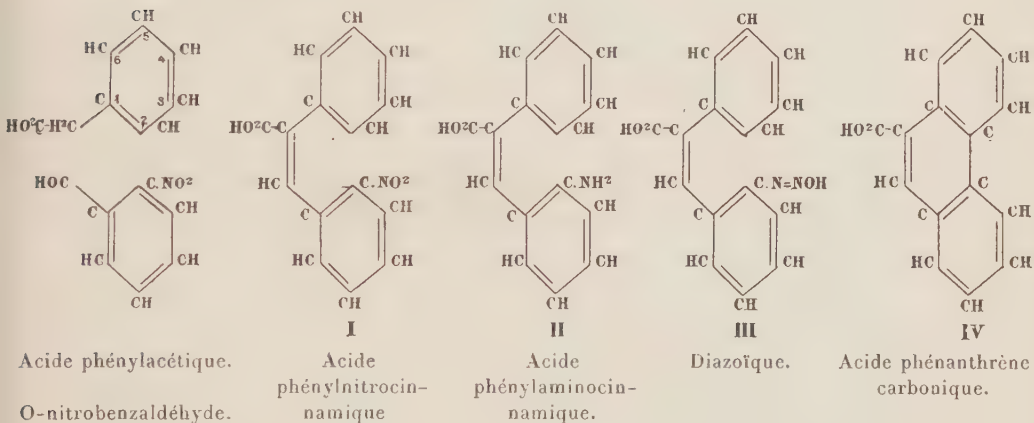
(⁴) DANCEWORTT, *Archiv. Pharm.*, 3^e série, t. XXVIII, 1890, p. 586.

CHAPITRE IV.

DÉRIVÉS PHÉNANTHRÉNIQUES SYNTHÉTIQUES AYANT RAPPORT AVEC LES PRODUITS DE DÉGRADATION DE LA MORPHINE ET DE LA THÉBAÏNE.

Pour caractériser les produits de dédoublement obtenus soit par l'action de l'anhidride acétique sur les bases méthiniques ou sur les alcaloïdes eux-mêmes (thébaïne, codéinone), soit par l'application de la méthode de dégradation d'Hofmann, Pschorr fut conduit à chercher un procédé de préparation synthétique des corps phénanthréniques.

La méthode instituée par ce savant ⁽¹⁾ comporte la série de réactions suivantes.



L'aldéhyde o-nitrobenzoïque, condensé avec l'acide phénylacétique, fournit, d'après la réaction de Perkin, l'acide phénylnitrocinnamique (I). Celui-ci, par réduction au moyen du sulfate ferreux et de l'ammoniaque, est transformé dans le dérivé aminé correspondant (II). L'acide azoteux, agissant sur l'acide, conduit

⁽¹⁾ PSCHORR, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXIX, 1896, p. 496.

au diazoïque (III), qui, chauffé en solution aqueuse sulfurique en présence de poudre de cuivre, se change en acide 9-phénanthrène-carbonique (IV). Par distillation sous pression réduite, cet acide perd une molécule d'anhydride carbonique et donne le phénanthrène.

Cette méthode, employée en utilisant des dérivés substitués de l'o-nitrobenzaldéhyde et de l'acide phénylacétique, permet, par conséquent, de préparer toute une série de composés phénanthréniques.

Pschorr et ses collaborateurs obtinrent, entre autres, les corps mentionnés dans le Tableau (p. 97).

Dans le dernier cas, l'acide bromophénanthrène carbonique préparé, fut réduit par la poudre de zinc en présence de soude, et l'acide isolé donna, par distillation, le 3-4-5-triméthoxyphénanthrène.

Lorsqu'on emploie un acide phénylacétique, substitué en *méta*, la formation du noyau phénanthrénique peut s'effectuer aux dépens du carbone 2 ou du carbone 6 de l'acide phénylacétique, et donner des dérivés du phénanthrène 3.4.5. ou 3.4.7. Il en résulte la nécessité de bloquer ce carbone 6, par une substitution convenable, pour obtenir le composé 3.4.5.

Pschorr et Vogtherr ⁽¹⁾ obtinrent, en outre, l'acétylméthylmorpholquinone (3-méthoxy-4-acétoxy-phénanthrènequinone) en condensant l'orthonitro-isovanilline avec l'acide phénylacétique, acétylant l'acide phénanthrène-carbonique formé, puis, oxydant le dérivé acétylé par l'acide chromique.

Enfin, J. Schmidt et J. Soll préparèrent la morpholquinone en partant du phénanthrène. Le produit d'oxydation de ce carbure, la phénanthrène-quinone, fournit par nitration plusieurs composés nitrés, notamment la 3-nitrophénanthrène-quinone, étudiée par Werner ⁽²⁾. L'amine correspondante donna, par traitement à l'acide azoteux, le dérivé azoïque qui fut transformé en 3-oxyphénanthrène-quinone. Celle-ci, par nitration, produisit la 3-oxy-4-nitrophénanthrènequinone, laquelle conduisit, par l'intermédiaire de l'amine et du diazoïque, à la 3-4-dioxyphénanthrène-

(¹) PSCHORR et VOGTHERR, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXV, 1902, p. 4412.

(²) WERNER, *Liebig's Annalen*, t. CCCXI, 1902, p. 339.

Nom des produits initiaux.		
Nom du composé obtenu par synthèse.	Dérivé aldéhydrique.	
	o-nitrométhylvanilline.	Ac. phénylacétique.
3. oxy-4-méthoxyphénanthrène (2). (Diméthylmorphol).	o-nitrovanilline.	Ac. phénylacétique.
4. 8-diméthoxy-3-oxyphénanthrène (3). (Isométhylmorphol).	o-nitroacéthylvanilline.	Ac. o-méthoxyphénylacétique.
3. 6-diméthoxy-4-oxyphénanthrène (4). (Thébaol).	o-nitroisovanilline.	Ac. p-méthoxyphénylacétique.
3. 4. 8-triméthoxyphénanthrène (5).	o-nitrométhylvanilline.	Ac. o-méthoxyphénylacétique.
3. 4. 6-triméthoxyphénanthrène (6).	o-nitrométhylvanilline.	Ac. p-méthoxyphénylacétique.
3. 4-diméthoxy-8-éthoxyphénanthrène (7).	o-nitrométhylvanilline.	Ac. o-éthoxyphénylacétique.
3. 4. 6. 8-tétraméthoxyphénanthrène (8).	o-nitrométhylvanilline.	Ac. diméthoxy-2-4-phénylacétique.
3. 4. 5-triméthoxyphénanthrène (9).	o-nitrométhylvanilline.	Ac. 3-méthoxy-6-bromophénylacétique.

(1) PSCHORR et SUMULEANU, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIII, 1900, p. 1810.

(2) PSCHORR et SUMULEANU, *Ibid.*, t. XXXIII, 1900, p. 1822.

(3) PSCHORR, *Ibid.*, t. XXXIII, 1900, p. 176.

(4) PSCHORR, SEYDEL et STÖHRER, *Ibid.*, t. XXXV, 1902, p. 4400.

(5) PSCHORR et BUSCH, *Ibid.*, t. XL, 1907, p. 2001.

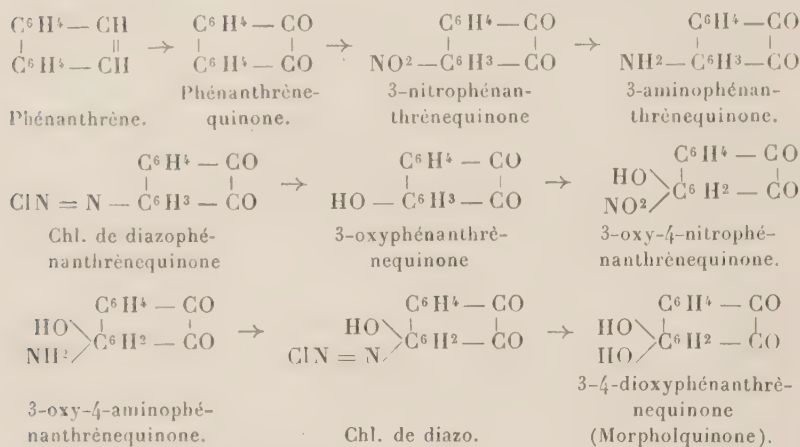
(6) PSCHORR, SEYDEL et STÖHRER, *Ibid.*, t. XXXV, 1902, p. 4406.

(7) PSCHORR et ZEIDLER, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXIII, 1910 p. 75.

(8) PSCHORR et KNÖFFLER, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXXII, 1911 p. 50.

(9) PSCHORR, ZEIDLER et DICKAUER, *Liebig's Annalen*, t. CCCXCI, 1913, p. 43.

quinone (¹). Par acétylation, on isole la diacétyl-3-4-phénanthrènequinone, identique à la diacétylmorpholquinone, obtenue par Vongerichten dans la dégradation de la morphine.



Il n'était donc pas inutile de mentionner sommairement dans un chapitre spécial, comment furent préparés ces composés phénanthréniques. La production synthétique de ces corps, établissant d'une façon indiscutable leur constitution, a permis d'apporter quelque clarté dans l'étude si complexe des alcaloïdes morphiniques.

(¹) SCHMIDT et SOLL, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLI, 1908, p. 3696.

DEUXIÈME PARTIE.

ALCALOÏDES SE RATTACHANT AU NOYAU DE L'ISOQUINOLÉINE.

Alors que la morphine, la codéine et la thébaïne constituent des composés à caractère fortement basique, la plupart des autres alcaloïdes mentionnés au tableau de la page (4) présentent au contraire une basicité moins accentuée.

La papavérine, la laudanosine et la narcotine renferment dans leur molécule un noyau isoquinoléique ; la narcéine se rattache à la narcotine, d'où elle dérive par méthylation, suivie de l'ouverture de l'anneau azoté.

Quant aux autres alcaloïdes, les travaux relatifs à leur structure moléculaire ne sont qu'à peine ébauchés, mais, par leurs propriétés, ils paraissent devoir prendre place dans le groupe isoquinoléique. L'examen de leur composition autorise une telle conclusion : la présence de quatre atomes d'oxygène dans la formule de plusieurs d'entre eux, les rapproche de la papavérine. Il est, en outre, permis d'envisager la Lanthopine, la Protopine, la Cryptopine comme résultant de phénomènes d'oxydation réalisés aux dépens d'alcaloïdes voisins, soit au cours des manipulations que subit l'opium, soit pendant les traitements d'extraction. Un tel exemple est donné par la Xanthaline (papavéraldine), qui proviendrait, d'après Perkin, de l'oxydation de la papavérine.

CHAPITRE I.

TRAVAUX EFFECTUÉS SUR LA PAPAVERINE.

La papavérine fut découverte en 1848 par Merck ⁽¹⁾ qui lui assigna la formule $C^{20}H^{21}NO^4$. Elle fut étudiée ensuite par Anderson ⁽²⁾, puis par Hesse ⁽³⁾. Ce dernier attribua à l'alkaloïde la composition $C^{24}H^{21}NO^4$ que les travaux de Beckett et Wright ⁽⁴⁾ semblèrent confirmer. Dans la suite, de nombreuses analyses de la papavérine et de ses sels, effectuées par Goldschmiedt ⁽⁵⁾, montrèrent l'exactitude de la formule de Merck.

Résultats fournis par l'étude des produits de dégradation.

1. Les données établissant la constitution de la papavérine sont dues presque uniquement à Guido Goldschmiedt ; elles reposent sur l'étude des composés d'oxydation, obtenus par l'action du permanganate de potassium, et sur celle des produits de dédoublement formés par l'action des alcalis en fusion ⁽⁶⁾.

La papavérine est une base tertiaire faible. Elle est insoluble dans les alcalis, et ne fournit pas de dérivé acétylé, elle ne renferme donc pas d'hydroxyle libre.

Traitée par l'acide iodhydrique concentré, elle se transforme en un composé $C^{10}H^{13}NO^4$, la papavéroline, dérivé phénolique très altérable. Il se produit en même temps quatre molécules d'iodure de méthyle pour une molécule d'alkaloïde. La papavérine est donc une tétraméthylpapavéroline ⁽⁷⁾.

⁽¹⁾ MERCK, *Liebig's Annalen*, t. LXVI, 1848, p. 125.

⁽²⁾ ANDERSON, *Liebig's Annalen*, t. XCIV, 1855, p. 235.

⁽³⁾ HESSE, *Liebig's Annalen*, t. CLIII, 1870, p. 75.

⁽⁴⁾ BECKETT et WRIGHT, *Journ. Chem Soc.*, t. XXIX, 1876, p. 652.

⁽⁵⁾ GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. VI, 1885, p. 667.

⁽⁶⁾ GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. VI, 1885, p. 372.

⁽⁷⁾ GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. VII, 1886, p. 485.

La papavérine, traitée par l'acide chlorhydrique très concentré, se décompose en donnant du chlorure de méthyle et de l'homopyrocatechine. Sous l'action des alcalis fondus, elle donne naissance à deux séries de composés, les uns azotés, les autres non azotés ⁽¹⁾.

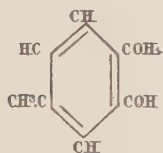
Comme produits de dégradation non azotés, Goldschmiedt caractérisa l'acide vératrique et la diméthylhomopyrocatechine, qu'une action plus énergique des alcalis fondus transforma en acide proto-catéchique.

A côté de la méthylamine, Goldschmiedt isola un composé azoté, considéré comme la diméthoxyquinoléine. L'oxydation ultérieure de cette base donna un acide bibasique diméthoxylé, l'acide hémipinique, et un acide pyridinetricarbonique ⁽²⁾.

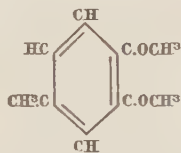
Sous l'action des réactifs oxydants, par exemple, en la traitant par le permanganate de potassium en milieu neutre, la papavérine fournit un acide $C^{12}H^{11}NO^4$, envisagé comme l'acide diméthoxycinchoninique, et un deuxième acide, $C^{16}H^{13}NO^7$, acide papavérique, qu'une oxydation plus profonde transforma en acide vératrique et en acide pyridinetricarbonique ⁽³⁾.

Enfin, le permanganate de potassium, en agissant en milieu sulfurique, conduisit à un composé à caractère aldéhydique, dénommé *papavéraldine*. Celle-ci, chauffée avec de la potasse solide en présence de très peu d'eau, donna l'acide vératrique et la diméthoxyquinoléine.

2. Les différents produits obtenus dans ces réactions sont donc les suivants :



Homopyrocatechine.

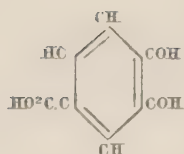


Diméthylhomopyrocatechine.

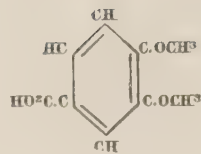
⁽¹⁾ GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. VII, 1886, p. 485.

⁽²⁾ GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. VI, 1885, p. 954.

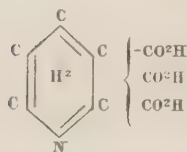
⁽³⁾ GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. VII, 1886, p. 490.



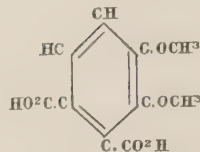
Acide protocatéchique.



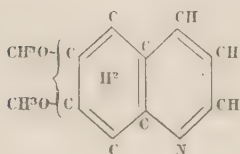
Acide vératrique.



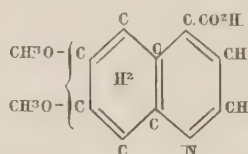
Acide pyridinetricarbonique.



Acide hémipinique.

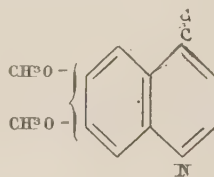
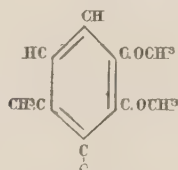


Diméthoxyquinoléine.

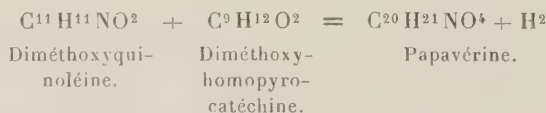


Acide diméthoxycinchoninique.

En examinant la structure moléculaire de ces corps, on constate qu'ils dérivent de deux groupes d'atomes, l'un aromatique et diméthoxylé, l'autre, azoté et également diméthoxylé.

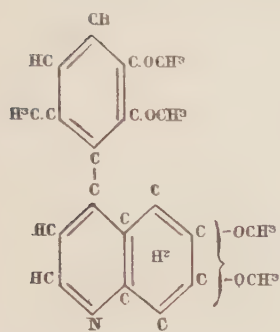


Goldschmiedt envisage la papavérine comme résultant de la réunion de la diméthylhomopyrocatechine et de la diméthoxyquinoléine.



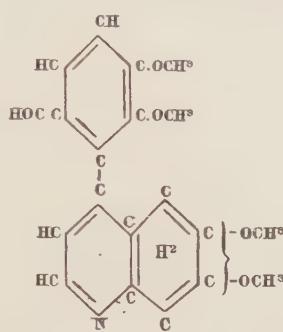
Les méthoxyles se retrouvant dans les produits de dégradation, l'oxygène ne joue aucun rôle dans la réunion de ces groupes molé-

culaires, et Goldschmiedt admit la soudure par une liaison carbonée. Il proposa en conséquence, pour la papavérine, la formule (I), qui faisait de ce corps une tolylquinoléine-tétraméthoxylée. La papavéraldine, qui résulterait de la transformation du radical méthyle en groupe aldéhydique, serait représentée par la formule (II), l'acide papavérique, par la formule (III).



I

Papavérine.



II

Papavéraldine.



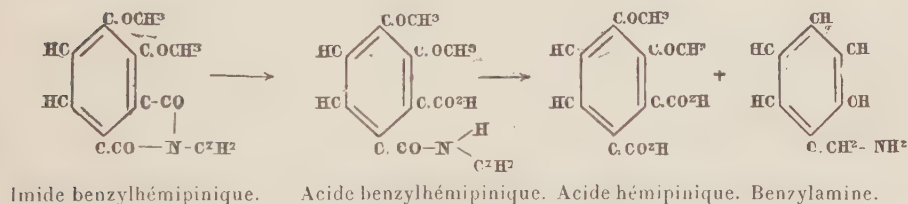
III

Acide papavérique.

L'obtention d'un acide monobasique correspondant à la papavéraldine n'ayant pas réussi, il en résulta quelque doute quant à l'exactitude de cette constitution.

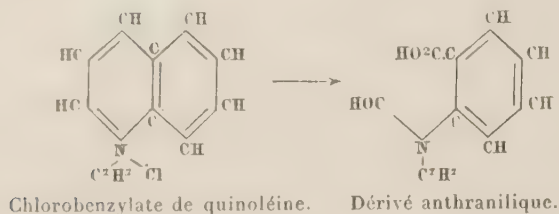
3. L'étude des produits d'oxydation du chlorobenzylate de papavérine aboutit aux mêmes conclusions.

Le chlorobenzylate de papavérine $C^{20}H^{21}NO^4$, C^7H^7Cl , obtenu en chauffant le chlorure de benzyle avec la papavérine, donna, en effet, un composé considéré comme l'imide benzylhémipinique et qui se transforma par hydratation en acide benzylhémipinique, puis en acide hémipinique (¹) et benzylamine.

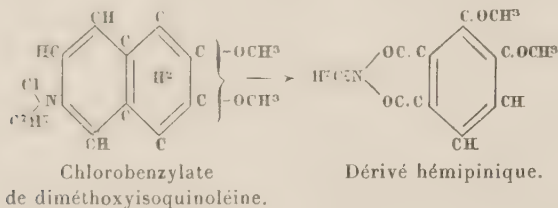


(¹) GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. IX, 1888, p. 327.

Or les expériences de Claus ⁽¹⁾ avaient montré que, par oxydation, le chlorobenzylate de quinoléine se transformait en acide formylbenzylanthranilique :



Les résultats de l'oxydation du chlorobenzylate de papavérine, inexplicables en admettant la constitution quinoléique, paraissaient au contraire s'accorder avec une constitution isoquinoléique.



En oxydant par le permanganate de potassium la diméthoxyisoquinoléine, Goldschmiedt obtint ⁽²⁾ l'acide cinchoméronique, et un acide bibasique, différent de l'acide hémipinique provenant de l'oxydation de la narcotine, qu'il nomma acide métahémipinique.

4. Cet acide fut retrouvé aussi dans les produits de dégradation de la papavérine. Il se forme par oxydation de la base isoquinoléique dérivée de l'alcaloïde.

L'acide métahémipinique fournit avec facilité un anhydride, un imide et donna une fluorescéine par condensation avec la résorcine ; il possède donc ses carboxyles en position ortho ⁽³⁾.

La fusion alcaline donnant de la pyrocatechine, les méthoxyles se trouvent également en ortho.

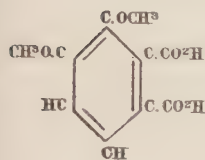
Comme la constitution de l'acide hémipinique provenant de la

⁽¹⁾ CLAUS, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XVI, 1883, p. 1284.

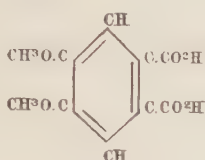
⁽²⁾ GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. IX, 1888, p. 344.

⁽³⁾ GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. IX, 1888, p. 731-778.

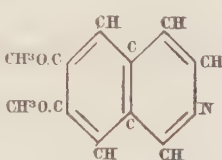
narcotine, établie par Wegscheider (1), fait de ce composé un acide 3-4-diméthoxyphthalique, il s'ensuit que l'acide méthahémipinique doit être représenté par le schéma (II), et la diméthoxy-isoquinoléine par le schéma (III).



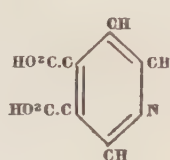
I
Acide
hémipinique.



II
Acide
méthahémipinique.

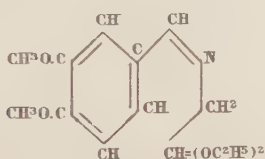


III
Diméthoxy-
isoquinoléine.

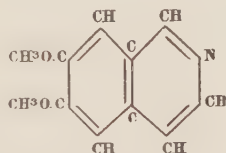


IV
Acide
cinchonérique.

5. La constitution ainsi admise pour la diméthoxyisoquinoléine fut confirmée dans la suite, par la synthèse réalisée par Rugheimer et Schön (2). Ces auteurs, en traitant le véatrylaminoacétal par l'acide sulfurique, en présence d'acide arsénique, obtinrent la 4-5-diméthoxyisoquinoléine, identique au produit préparé par Goldschmiedt.



Véatrylaminoacétal.



4-5 diméthoxyisoquinoléine.

6. L'oxydation de la papavérine ayant donné un acide pyridine-tricarbonique, qui fut caractérisé comme acide α -carbocinchomérique, le groupement azoté de l'alcaloïde peut être représenté par le schéma suivant.



Acide α -carbocinchomérique.

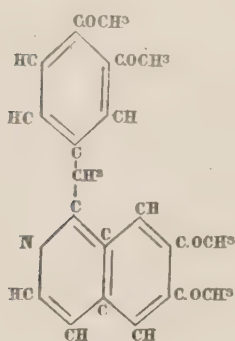
(1) WEGSCHEIDER, *Wiener Monatshefte*, t. III, 1882, p. p. 348.

(2) RUGHEIMER et SCHÖN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLII, 1909, p. 2374.

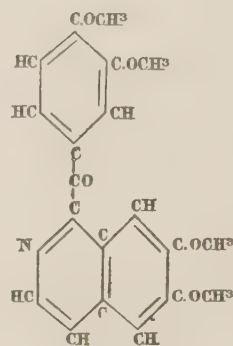
7. Quel est, dans la papavérine, le mode d'attache de la partie azotée et du groupement pyrocatéchique ?

La production facile d'acide vératrique et de diméthoxy-isoquinoléine, par fusion potassique, rend vraisemblable l'union des deux restes par l'intermédiaire du groupe carboné transformé en fonction acide dans la réaction, c'est-à-dire du groupe méthyle de l'homopyrocatéchine (1).

Cette conception fait de l'alcaloïde un dérivé substitué du phényl-isoquinoleylméthane.



Papavérine.



Papavéraldine.

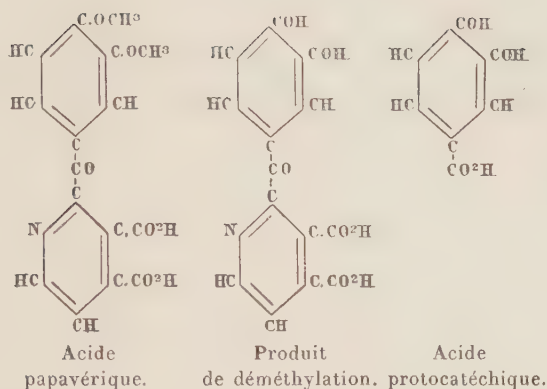
La papavéraldine proviendrait de la papavérine par transformation du groupement méthylénique de liaison en groupe cétonique. Ses propriétés, inexplicables en tant que composé aldéhydique, deviennent normales s'il s'agit d'un corps cétonique, et son dédoublement par les alcalis en acide vératrique et diméthoxyquinoléine rappelle la décomposition similaire de la benzophénone en acide benzoïque et benzine (2).

Enfin, l'acide papavérique possède également une fonction cétonique ; la formule ci-dessous rend compte de la formation, par l'action de la potasse fondante, de son produit de déméthy-

(1) GOLDSCHMIEDT, *Wiener Monatshefte*, t. IX, 1888, p. 42, et 349.

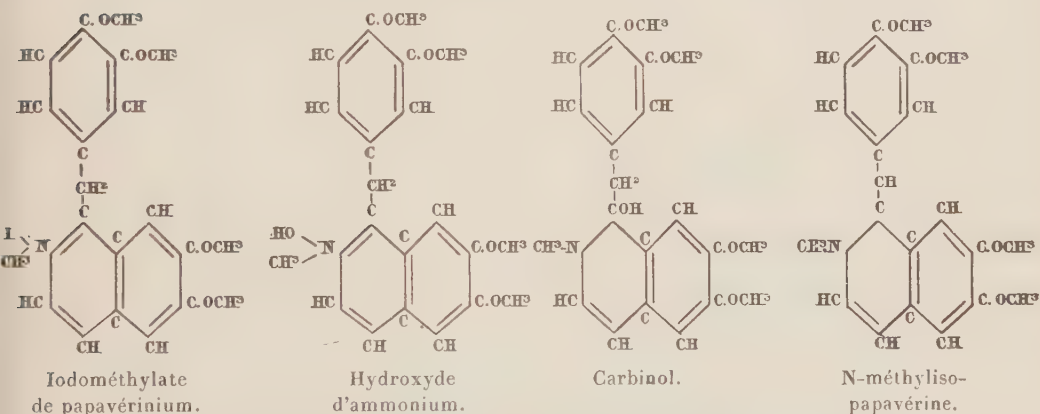
(2) CHANCEL, *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. LXXII, 1849, p. 279.

lation



8. La papavérine montre les propriétés caractéristiques des isoquinoléines substituées. Par l'action de l'iodure de méthyle, elle donne un iodure de méthylpapavérinium. Ce composé, traité par les alcalis, fournit une base colorée en jaune qui dérive de l'isopapavérine. Cette dernière base, par dissolution dans l'eau, conduit à un hydroxyde d'ammonium incolore qui correspond à la série de la papavérine car, traité par l'acide iodhydrique, il régénère l'iodure de méthylpapavérinium.

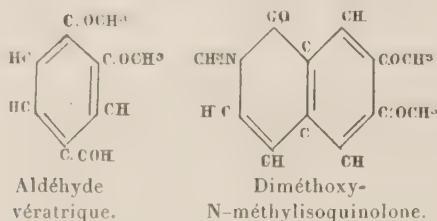
D'après Decker et Klausner (¹), la production de dérivés isopapavériques proviendrait de la transposition de l'hydrate d'ammonium normal en carbinoldihydrobase. Cette dernière se deshydraterait ensuite avec formation de dérivé N-alcoylé de l'isopapavérine.



(¹) DECKER et KLAUSER, *Ber. d. d. chem. Ges.*, t. XXXVII, 1906, p. 520.

La constitution de la N-méthylisopapavérine se déduit de l'examen de ses produits d'oxydation ⁽¹⁾.

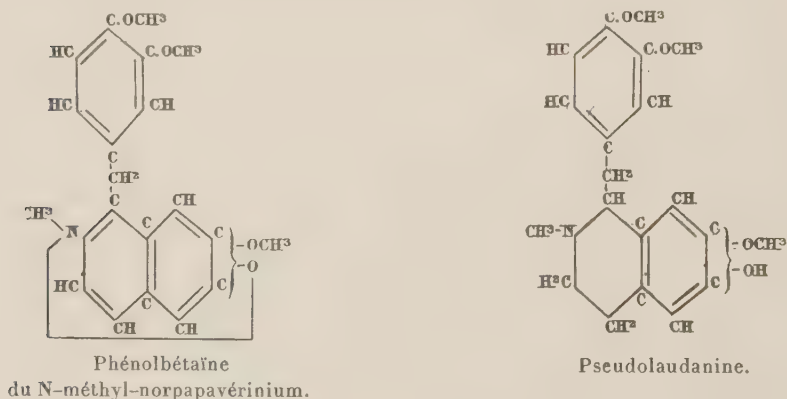
Sous l'action de l'oxygène de l'air, il se forme de l'aldéhyde vératrique et la diméthoxy-N-méthylisoquinolone :



L'obtention, à partir de la méthylisopapavérine faiblement basique, d'hydrates quaternaires fortement alcalins, résulte de l'addition d'une molécule d'eau sur le groupement C=C, reconstitution de la base carbinol, puis transposition.

Ces transformations des bases papavérinium rappellent celles des bases indolinium décrites par Brunner ⁽²⁾ : elles paraissent générales pour les bases α -alcoylcyclammonium.

9. Sous l'action des alcalis dilués, l'iodure de méthylpapavérinium fournit la phénolbétaine ⁽³⁾. Il y a saponification d'un des méthoxyles du groupe quinoléique et réaction intramoléculaire. La phénolbétaine du N-méthylnorpapavérinium donne par réduction la pseudo-laudanine ⁽⁴⁾.



⁽¹⁾ DECKER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVII, 1904, p. 3809.

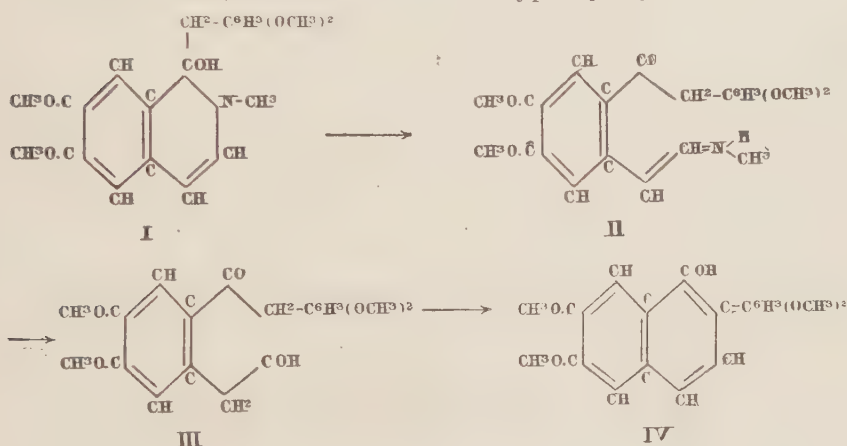
⁽²⁾ BRUNNER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVIII, 1905, p. 1359.

⁽³⁾ DECKER et DUNANS, *Liebig's Annalen*, t. CCCLVIII, 1908, p. 288.

⁽⁴⁾ DECKER et EICHLER, *Liebig's Annalen*, t. CCCXCV, 1913, p. 379.

Enfin, les hydrates de papavérinium, soumis à l'action de la potasse alcoolique, subissent une remarquable transformation moléculaire, qui conduit à des composés naphthaléniques. Ces réactions ne se limitent pas aux corps du groupe de la papavérine, elle sont un cas particulier d'une synthèse générale des dérivés de l' α -naphтол à partir des isoquinoléines.

Le mécanisme de cette réaction peut s'interpréter ainsi : le méthylhydrate de papavérinium subit d'abord la modification en base carbinol (I); celle-ci forme, par oxydation et ouverture de chaîne, une aminocétone (II). Cette dernière perd une molécule de méthylamine et conduit au dérivé (III), et, celui-ci, par réaction intramoléculaire, fournit le tétraméthoxyphénylnaphtol (IV) (1).



L'obtention par Bamberger et Frew (2) de bases de la série isoquinoléique à partir de composés naphthaléniques, la réaction inverse observée par Decker, indiquent la facilité avec laquelle se créent des corps de séries diverses, aux dépens des molécules azotées. Ces faits donnent un exemple des difficultés qu'on peut rencontrer dans l'étude des alcaloïdes.

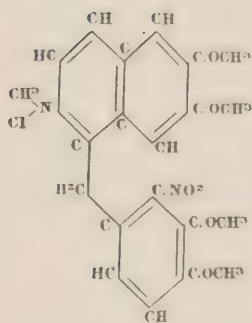
10. — *Transformation de la papavérine en dérivé phénanthrénique.* — L'apomorphine, ainsi qu'il a été indiqué, possède une constitution voisine de celle de la papavérine. La transforma-

(1) DECKER, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXII, 1908, p. 305.

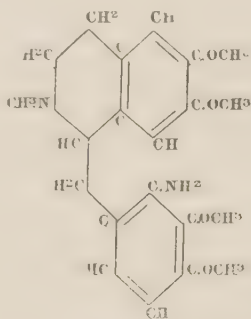
(2) BAMBERGER et FREW, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXVII, 1894, p. 198.

tion de cette dernière en composé phénanthrénique, en utilisant la méthode employée pour passer de l'aminostilbène aux dérivés du phénanthrène, a été tentée, mais sans succès.

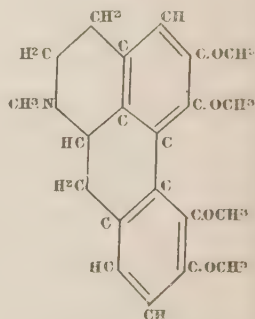
L'orthonitropapavérine, connue par les travaux de Hesse (1), conduit à l'aminopapavérine qui se transforme facilement en diazoïque, mais celui-ci forme un anhydride stable. Au contraire la tétrahydroaminométhylpapavérine, obtenue en traitant par l'étain et l'acide chlorhydrique le chlorométhylate de nitropapavérine, fournit, par l'intermédiaire du dérivé diazoïque, la phénanthrène-N-méthyltétrahdropapavérine (2).



Chlorométhylate
de nitropapavérine.



Tétrahydroamino-
méthylpapavérine.



Phénanthrène-N-méthyl-
tétrahdropapavérine.

La phénanthrène-N-méthyltétrahdropapavérine rappelle l'apomorphine par ses propriétés. Sa formation confirme la constitution attribuée par Pschorr à l'apomorphine.

Synthèse de la papavérine.

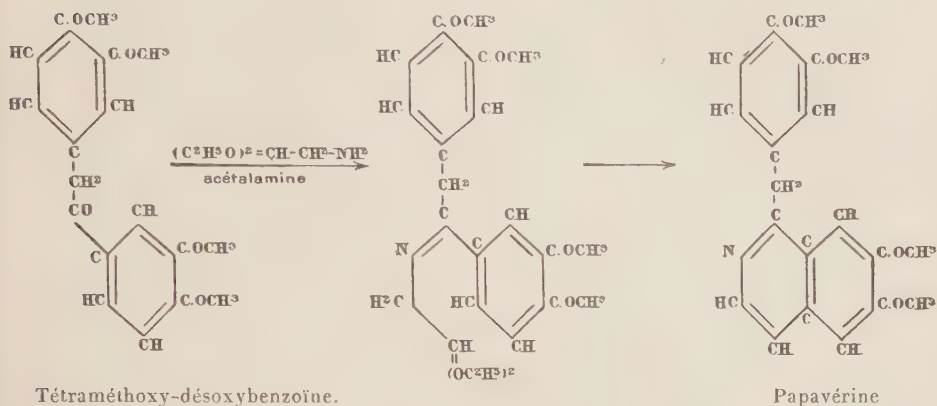
1. Les travaux de Fritsch (3) se rapportant à l'hydrastinine avaient montré que les dérivés acétalamminés des benzaldéhydes qui contiennent un groupe hydroxylé ou méthoxylé en position méta, par rapport au reste aldéhydique, se condensent sous l'action de l'acide sulfurique et donnent des composés isoquinoléiques.

(1) HESSE, *Liebig's Annalen*, Suppl., t. VIII, 1871, p. 292.

(2) PSCHORR, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVII, 1904, p. 1926.

(3) FRITSCH, *Liebig's Annalen*, t. CCCXXIX, 1903, p. 39.

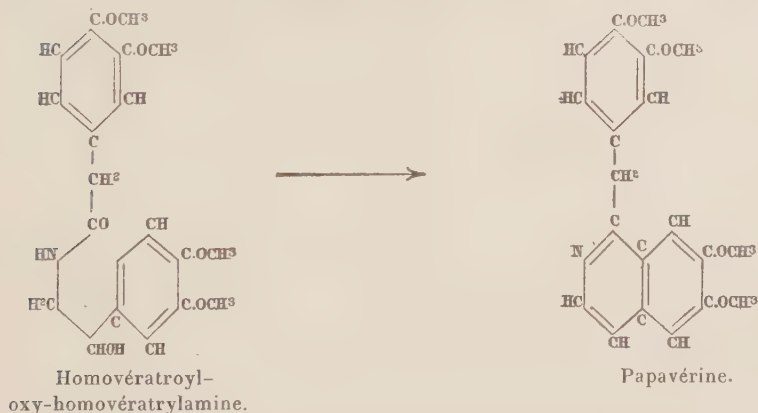
L'application de ce procédé à la tétraméthoxy-désoxybenzoïne devait donc conduire à la papavérine.



Mais, Fritsch, dans cette réaction, isole, non la papavérine, mais un isomère de cette base.

2. Dans ces derniers temps, Pictet et Marie Finkelstein ⁽¹⁾ ont obtenu la dihydropapavérine en chauffant en solution xylénique bouillante, en présence d'anhydride phosphorique, l'homovératroylhomovératrylamine (*voir* Laudanosine). Mais la transformation de ce composé dihydrogéné en composé aromatique, par oxydation ménagée, a présenté des difficultés insurmontables.

Pictet et Gams ⁽²⁾ cherchèrent alors à préparer un corps renfer-



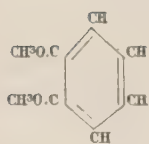
⁽¹⁾ PICTET et FINKELSTEIN, *C. R. Acad. Sc.*, t. CXLVIII, 1909, p. 1925.

⁽²⁾ PICTET et GAMS, *C. R. Acad. Sc.*, t. CXLIX, 1909, p. 410.

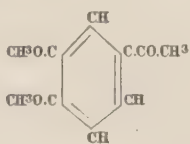
mant deux atomes d'hydrogène de moins que l'homovératroylvératrylamine. Ayant pu obtenir l'homovératroyl-oxy-homovératrylamine, ils la transformèrent par déshydratation en papavérine.

3. Pour effectuer cette remarquable synthèse, Pictet et Gams utilisèrent la série de réactions suivantes :

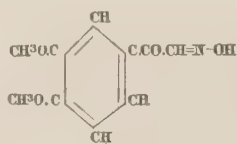
Le vératrol, traité par le chlorure acétique en présence de chlorure d'aluminium donne, comme Bouveault l'avait montré ⁽¹⁾, l'acétovératrone. Celle-ci, par l'action du nitrite d'amyle et de l'éthylate de sodium, fournit le dérivé ω-isonitrosé que le chlorure de zinc et l'acide chlorhydrique transforme en chlorhydrate de l'ω-acétoaminovératrone.



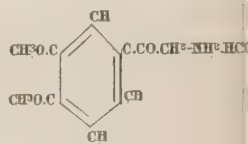
Vératrol.



Acétovératrone.



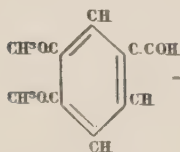
Isonitroso-acétovératrone.



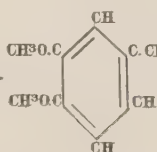
Chlorhydrate d'acétoaminovératrone.

L'acide homovératrique a été obtenu par la méthode indiquée par Czapliski, Kostanecki et Lampe ⁽²⁾ pour obtenir l'acide o-oxyphénylacétique à partir de l'aldéhyde méthylsalicylique.

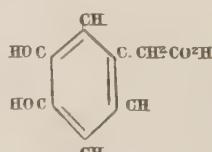
La vanilline, par méthylation et traitement par l'acide cyanhydrique, donne le nitrile diméthoxyphénylglycolique. Celui-ci, soumis à l'action de l'acide iodhydrique bouillant est hydraté, réduit, déméthylé et fournit, avec d'excellents rendements, l'acide homopyrocatechique. Ce dernier, méthylé par l'iodure de méthyle ou le sulfate de méthyle, se transforme en acide homovératrique. L'acide homovératrique, par l'action du chlorure de phosphore, produit le chlorure homovératrique.



Méthylvanilline.



Nitrile
diméthoxyphénylglycolique.

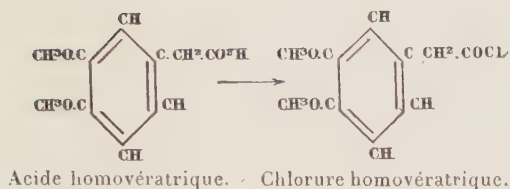


Acide
homopyrocatechique.

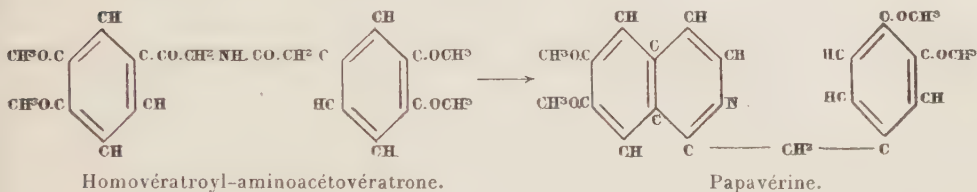
⁽¹⁾ BOUVEAULT, *Bull. Soc. Chim.*, t. III, 1897, p. 17 et 1021.

⁽²⁾ CZAPLICKI, KOSTANECKI et LAMPE, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLII, 1909, p. 828.

et

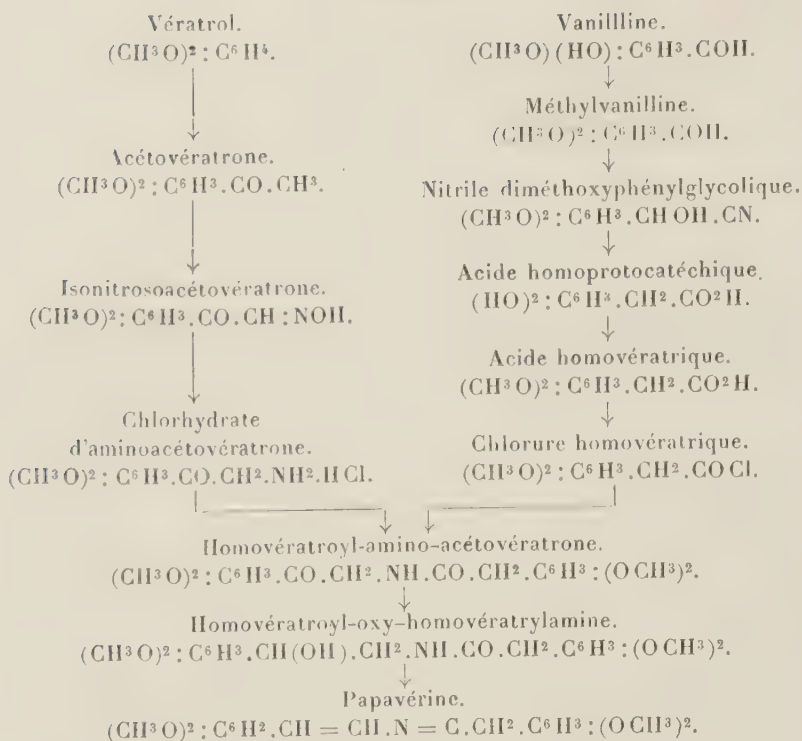


Le chlorure homovératrique, agité avec une solution aqueuse de chlorhydrate d'aminoacétovératrone et en présence d'alcalis, conduit à l'homovératroylaminoacétovératrone. Ce composé, réduit par l'amalgame de sodium en solution alcoolique maintenue neutre et à une température voisine de 50°, donna l'homovératroyl-oxy-homovératrylamine. Celle-ci enfin, chauffée en milieu xylénique en présence d'anhydride phosphorique, se changea en papavérine ou tétraméthoxybenzylisoquinoléine.



Pictet et Gams résument cette série de réactions dans le Tableau suivant (1) :

(1) PICTET et GAMS, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLII, 1909, p. 2943.



Appendice.

Xanthaline. — T. et H. Smith ⁽¹⁾ ont obtenu cet alcaloïde en 1893, et lui ont assigné la composition C³⁷H³⁶N²O⁹. D'après les travaux récents de Perkin ⁽²⁾, la composition de la xanthaline est C²⁰H¹⁹NO⁵. Elle renferme, dans sa molécule, quatre groupes méthoxyles et donne, par fusion alcaline, la diméthoxyisoquinoléine et l'acide vératrique. Elle présente les réactions des cétones et possède un point de fusion très voisin de celui de la papavéraldine. Perkin la considère comme identique à la papavéraldine et il envisage sa formation comme résultant de l'oxydation de la papavérine au cours des traitements effectués pour isoler les alcaloïdes.

(¹) T. et H. SMITH, *Pharm. Journ.*, 1893, p. 793.

(²) PERKIN, *Journ. Chem. Soc.*, t. XCIX, 1911, p. 1254.

CHAPITRE II.

I. — LAUDANOSINE.

1. La laudanosine fut découverte en 1871 par Hesse (1) qui lui assigna la formule $C^{21}H^{27}NO^4$. Par la méthode de Zeisel, Hesse y caractérisa la présence de quatre méthoxyles et rapprocha ce composé d'un autre alcaloïde, également isolé par lui : la laudanine.

Pictet, en comparant la composition de la laudanosine à celle de la papavérine, émit l'hypothèse d'une très proche parenté entre ces deux corps : la laudanosine lui parut être le dérivé méthylé de la tétrahydropapavérine.

Ces vues furent confirmées par la reproduction synthétique de la laudanosine.

2. En réduisant le chlorométhylate de papavérine par l'étain et l'acide chlorhydrique, Pictet et Athanasescu obtinrent la N-méthyl-tétrahydropapavérine, composé correspondant à la tétrahydropapavérine de Goldschmiedt.

La N-méthyltétrahydropapavérine de synthèse est une base racémique dédoublable, par formation de quinaïdes acides, en ses composés dextrogyre et lévogyre, de pouvoir rotatoire $\alpha_{(D)} = \pm 105^\circ$.

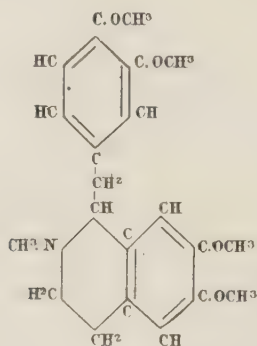
La laudanosine naturelle a un pouvoir rotatoire dextrogyre $\alpha_{(D)} = +105^\circ$ et est en tous points identique à la N-méthyltétrahydropapavérine dextrogyre synthétique de Pictet et Athanasescu (2).

Il s'en suit que la laudanosine est une diméthoxybenzyl-diméthoxy-N-méthyltétrahydroisoquinoléine et doit être représentée

(1) HESSE, *Liebig's Annalen*, t. CLIII, 1870, p. 47.

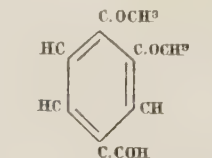
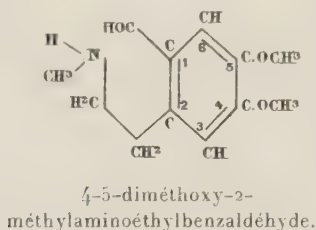
(2) PICTET et ATHANASESCU, *C. R. Acad. Sc.*, t. CXXXI, 1900, p. 689.

par la formule de constitution suivante :



Laudanosine.

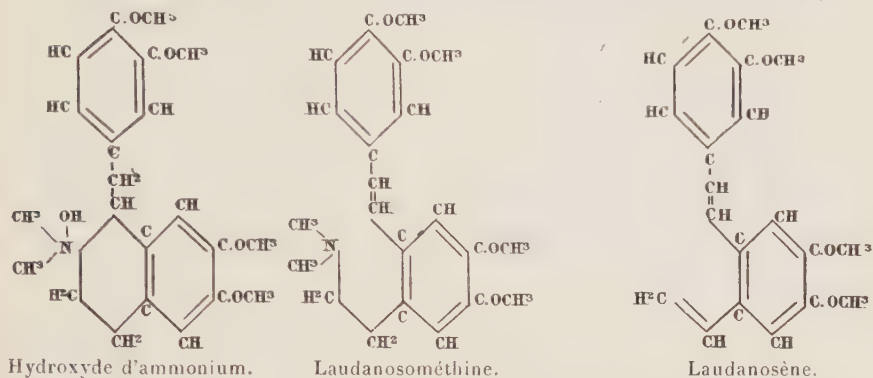
3. Par oxydation au moyen du bioxyde de manganèse et de l'acide sulfurique, la laudanosine donna à Pyman ⁽¹⁾ l'aldéhyde vératrique et la 4-5-diméthoxy-2-β-méthylaminoéthylbenzal-déhyde. Ce dernier composé, très voisin de la cotarnine, est incolore, mais il fournit, avec les acides, des sels colorés d'une base isoquinoléinium.



4. La laudanosine traitée par le sulfate de méthyle conduisit à un dérivé ammonium quaternaire; celui-ci soumis à l'action d'une solution de potasse à 15 pour 100 se dédoubla en produisant une nouvelle base : la *laudanosométhine*. Cette dernière, par méthylation et traitement ultérieur par les alcalis, se décomposa en trimé-

(¹) PYMAN, *Journ. Chem. Soc.*, t. XCV, 1909, p. 1266.

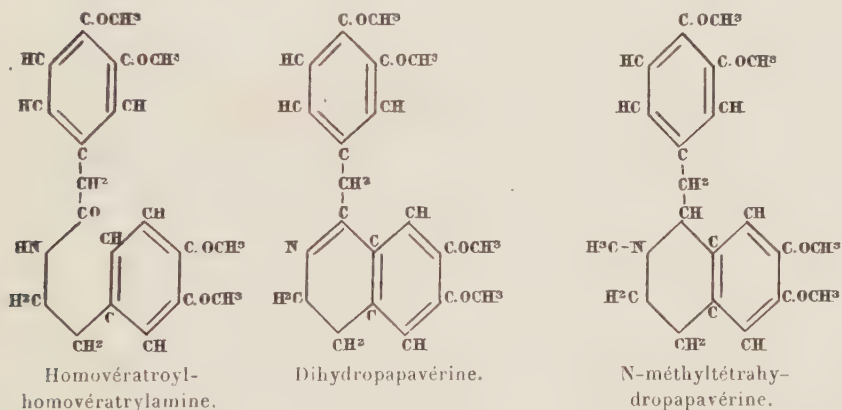
thylamine et en laudanosène ou *o*-vinyl-tétraméthoxystilbène (1).



Ces transformations sont en accord avec la constitution admise pour l'alcaloïde.

Synthèse de la laudanoline.

1. La synthèse de la laudanoline fût réalisée par Pictet et Marie Finkelstein (2).



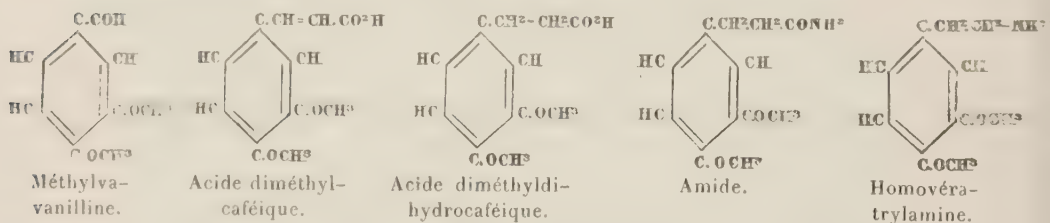
Cette synthèse comporte la production de la dihydropapavérine par condensation de l'homovératroylhomovératrylamine, puis la transformation de la dihydropapavérine en N-méthyltétrahydro-

(1) DECKER et GALATTY, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLII, 1909, p. 1179.

(2) PICTET et FINKELSTEIN, *C. R. Acad. Sc.*, t. CXLVIII, 1909, p. 925.

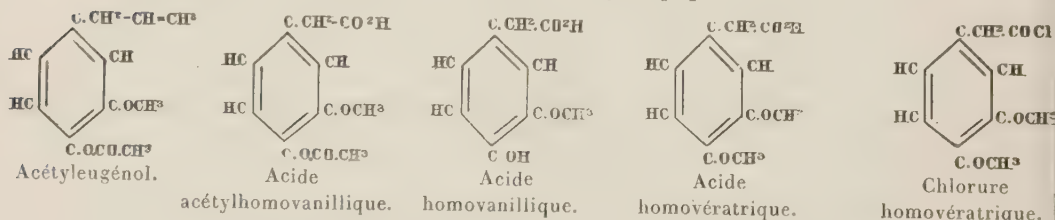
papavérine, enfin, le dédoublement de cette base racémique en son composé dextrogyre.

2. Pietet et Finkelstein obtinrent l'acide diméthylcaféique en condensant, suivant la réaction de Perkin, la méthylvanilline et l'anhydride acétique. Par réduction, ils le transformèrent en acide diméthyl-dihydrocaféique, dont le chlorure d'acide, traité par l'ammoniaque, donna l'amide diméthylhydrocaféique. Cet amide, par l'action de l'hypobromite de soude, se transforma en homovératrylamine.



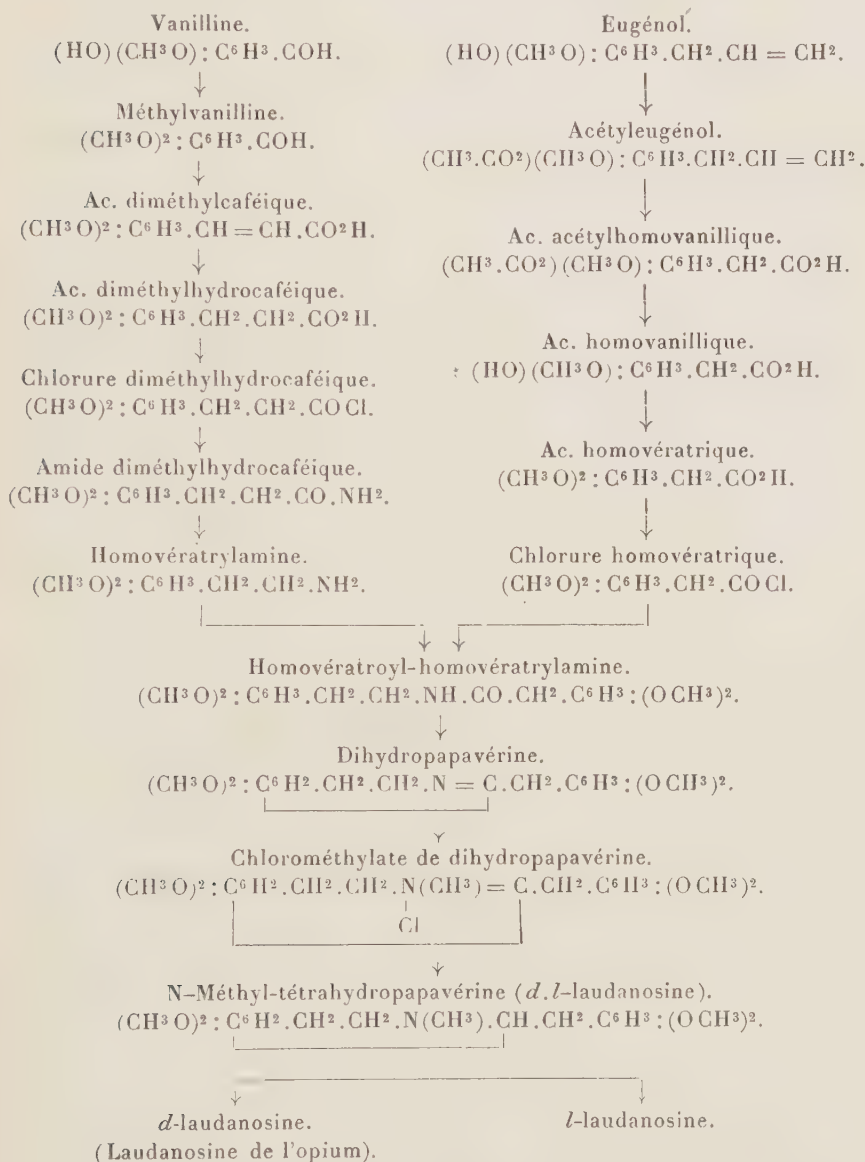
3. L'acide homovératrique fut préparé à partir de l'eugénol, suivant la méthode de Tiemann. L'acétyleugénol, oxydé, se transforme en acide acétylhomovanillique, qui, saponifié, fournit l'acide homovanillique. Ce dernier, par méthylation, conduit à l'acide homovératrique que le perchlorure de phosphore change en chlorure d'acide.

4. Par condensation de l'homovératrylamine avec le chlorure homovératrique, en présence de soude, on obtient l'homovératroyl-homovératrylamine. Celle-ci, traitée en solution xylénique par l'anhydride phosphorique, donne la dihydropapavérine.



5. La dihydropapavérine transformée en son chlorométhylate est réduite par l'étain en milieu chlorhydrique. La N-méthyl-tétrahydropapavérine obtenue constitue la laudanose racémique; son dédoublement fournit les isomères actifs.

A. Pictet et M. Finkelstein résument, dans le Tableau suivant, la série de réactions qui conduisit à la laudanose synthétique (1).



(1) PICTET et M. FINKELSTEIN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLII, 1909, p. 1979.

C'est la reproduction synthétique de la laudanose qui a été la première effectuée en ce qui concerne les alcaloïdes de l'opium.

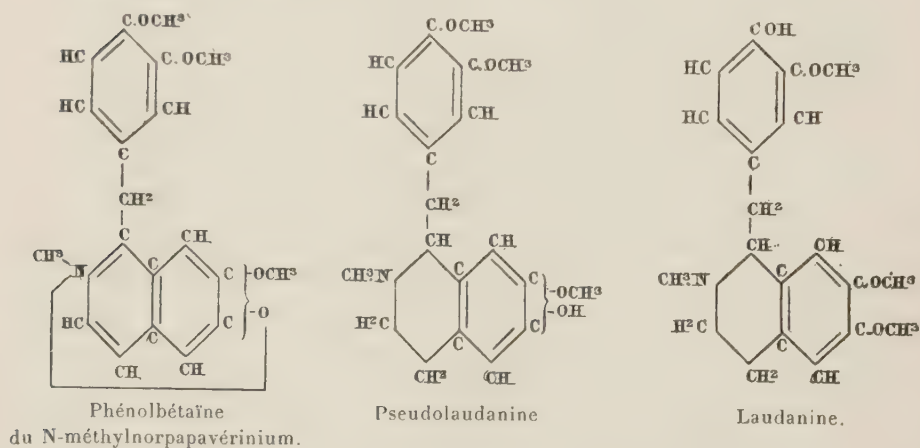
II. — LAUDANINE.

La laudanine fut isolée par Hesse (1) en même temps que son isomère la codamine, et il en fit connaître la composition $C_{20}H_{25}NO$.

La présence dans la molécule de trois méthoxyles et d'un hydroxyle phénolique, la fit considérer comme très voisine de la laudanose.

Dans le but de vérifier cette conception, Decker et Eichler essayèrent de préparer la laudanine par réduction de la phénolbétaine du N-méthylnorpapavérinium au moyen de l'étain et de l'acide chlorhydrique, et ils isolèrent, non la laudanine, mais un isomère de ce composé.

La formule de constitution de la pseudolaudanine étant représentée par le schéma (II), Decker et Eichler proposent pour la laudanine la formule (III) (2).



La laudanine et la pseudolaudanine se différencieraient seulement par la situation de l'hydroxyle phénolique.

(1) HESSE, *Liebig's Annalen*, t. CLIII, 1870, p. 53.

(2) DECKER et EICHLER, *Liebig's Annalen*, t. CCCXCV, 1913, p. 379.

CHAPITRE III.

NARCOTINE.

La narcotine fut isolée en 1817 par Robiquet ⁽¹⁾. Assez abondante dans l'opium, et, par suite, facile à obtenir en quantité importante, elle fut l'objet d'un très grand nombre de travaux. De tous les alcaloïdes de l'opium, la narcotine est celui dont la constitution fut éclaircie la première, par les recherches de Wœhler, Blyth, Anderson, Wright, Roser. Les travaux ultérieurs de Freund apportèrent, sur la transformation de la narcotine, des contributions qui établirent d'une façon certaine la structure moléculaire de cet alcaloïde. Enfin la synthèse totale de la narcotine fut réalisée par Perkin et Robinson.

Propriétés et produits de dédoublement de la narcotine.

1. La formule de la narcotine primitivement adoptée fut $C^{23}H^{23}NO^7$; Matthiessen et Foster ⁽²⁾ indiquèrent la composition $C^{22}H^{23}NO^7$ dont l'exactitude fut démontrée et finalement admise.

La narcotine constitue une base tertiaire faible, elle est insoluble dans les alcalis à froid mais s'y dissout à chaud en donnant des sels instables (Narcotates) ⁽³⁾. Ces sels, qui régénèrent la narcotine par l'action des acides, ne se forment que par une modification de la molécule alcaloïdique. En effet, la narcotine ne montre ni les caractères d'un acide ni ceux d'un phénol, elle ne fournit pas de dérivé acétylé par l'action de l'anhydride acétique ou du chlorure acétique ⁽⁴⁾.

(1) ROBICQUET, *Ann. Chim. et Phys.*, t. II et V, p. 275.

(2) MATTHIESSEN et FOSTER, *Liebig's Annalen*, Suppl. 1, 1863, p. 330, Suppl. 2, 1863, p. 337.

(3) WOEHLER, *Liebig's Annalen*, t. L, 1844, p. 25.

(4) BECKETT et WRIGHT, *Journ. Chem. Soc.*, t. XXIX, 1876, p. 167.

La narcotine possède trois méthoxyles, qu'elle perd successivement quand on la chauffe avec l'acide chlorhydrique concentré ⁽¹⁾. Il se forme ainsi trois composés basiques, solubles dans les alcalis, et s'altérant rapidement à l'air :

La diméthylornarcotine, $C^{19}H^{14}NO^4(OH)(OCH^3)^2$;

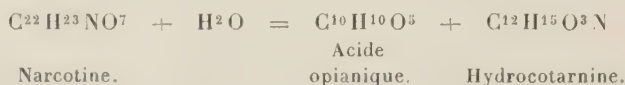
La méthylornarcotine, $C^{19}H^{14}NO^4(OH)^2(OCH^3)$;

La ornarcotine, $C^{19}H^{14}NO^4(OH)^3$.

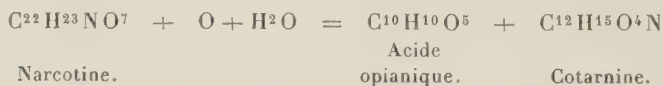
La narcotine, traitée par l'acide iodhydrique, fournit trois molécules d'iode de méthyle et donne directement la ornarcotine.

Sous l'action de la potasse à 200°, la narcotine produit de la monométhylamine et de la triméthylamine. Cette réaction démontre la présence d'un groupe méthyle lié à l'azote, ce qui est confirmé par le dosage direct à l'aide de la méthode d'Herzig et Meyer.

2. La narcotine, chauffée à 180° en présence de l'eau, de l'acide sulfurique étendu ou de l'eau de baryte, se dédouble en un acide, l'acide opianique, et en une base, l'hydrocotarnine ⁽²⁾.



La narcotine, traitée par les agents d'oxydation (bioxyde de manganèse et acide sulfurique ⁽³⁾, acide azotique dilué ⁽⁴⁾, chlorure de platine, perchlorure de fer ⁽⁵⁾, peroxyde de plomb), se décompose en acide opianique et cotarnine.



La narcotine, soumise à l'action des réducteurs (zinc et acide chlorhydrique, amalgame de sodium) se scinde en hydrocotarnine et en un produit de réduction de l'acide opianique, la méco-

(1) MATTHIESSEN, *Liebig's Annalen*, suppl. 7, 1870, p. 62.

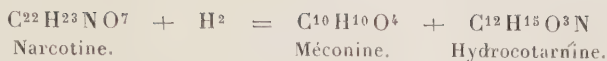
(2) BECKETT et WRIGHT, *Journ. Chem. Soc.*, t. XXVIII, 1876, p. 683.

(3) WÈHLER, *Liebig's Annalen*, t. L, 1844, p. 1.

(4) ANDERSON, *Ann. Chem. et Phys.*, t. III, 1859, p. 39 et 237.

(5) BLYTH, *Liebig's Annalen*, t. L, 1844, p. 36; t. LIV, 1845, p. 44.

nine (1)



Il résulte de ces faits que l'alcaloïde est formé par la réunion de deux groupes d'atomes, l'un non azoté, comprenant l'acide opianique ou la méconine, l'autre azoté, représenté par l'hydrocotarnine ou la cotarnine.

Constitutions de l'acide opianique et de la méconine.

1. L'acide opianique est un acide monobasique à fonctions multiples. Sous l'action de l'acide iodhydrique ou de l'acide chlorhydrique, il perd deux molécules d'iodure ou de chlorure de méthyle en donnant l'acide noropianique. Il est même possible d'isoler le produit intermédiaire : l'acide méthylnoropianique résultant de l'élimination d'un seul des deux groupes méthoxyles (2).

Par oxydation, l'acide opianique se transforme en un acide bibasique possédant le même nombre d'atomes de carbone : l'acide hémipinique (3).

Soumis à l'action des agents réducteurs, l'acide opianique fournit un composé lactonique : la méconine. La méconine, insoluble dans l'ammoniaque, se dissout dans la potasse et la soude en fournissant les sels d'un acide monobasique, l'acide méconinique. Cet acide instable régénère la méconine, par perte d'une molécule d'eau, lorsqu'on le précipite de ses solutions alcalines. L'acide méconinique doit donc être considéré comme un acide alcool

$(\text{CH}^3\text{O})^2 = \text{C}^6\text{H}^2 \begin{smallmatrix} \text{CO}^2\text{H} \\ \text{CH}^3\text{OH} \end{smallmatrix}$, et la méconine, comme l'éther interne

$(\text{CH}^3\text{O})^2 = \text{C}^6\text{H}^2 \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \text{CH}^2 \end{smallmatrix} \text{O}$ de cet acide alcool.

Enfin, par traitement à la potasse concentrée à chaud, l'acide opianique donne l'acide hémipinique et la méconine, celle-ci provenant de l'acide méconinique intermédiairement formé; cette réaction, à la fois hydrogénante et oxydante, rappelle la formation

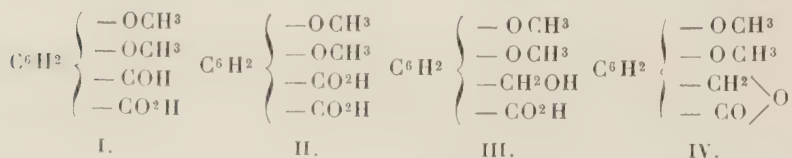
(1) BECKETT et WRIGHT, *Journ. Chem. Soc.*, t. XXIX, 1876, p. 167.

(2) MATTHIESSEN, *Liebig's Annalen*, suppl. 7, 1870, p. 59.

(3) MATTHIESSEN et WRIGHT, *Liebig's Annalen*, suppl. 7, 1870, p. 62.

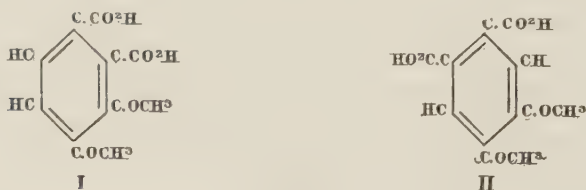
simultanée d'acide benzoïque et d'alcool benzylique aux dépens de l'aldéhyde benzoïque : elle démontre la présence d'un groupement aldéhydique dans l'acide opianique (1).

Il en résulte que l'acide opianique peut être représenté par le schéma (I), l'acide hémipinique par le schéma (II), l'acide méconinique par le schéma (III), la méconine par le schéma (IV).



2. La distillation de l'opianate de sodium, en présence de chaux sodée, ayant donné à Beckett et Wright (2) l'aldéhyde diméthoxyprotocatéchique; et l'acide lui-même, chauffé en présence d'acide chlorhydrique concentré, ayant produit la vanilline, on est autorisé à situer la fonction aldéhydique en (1) et les deux méthoxyles en (3) et (4) du noyau benzénique.

D'autre part, le produit d'oxydation de l'acide opianique, l'acide hémipinique, formant un anhydride sous l'action de la chaleur, possède ses carboxyles en position ortho. Il s'en suit que l'acide hémipinique doit être représenté par l'une des formules suivantes :



L'acide (I) pourra fournir deux éthers acides différents; au contraire, l'acide (II) ne donnera qu'un seul éther acide, les deux carboxyles occupant une situation symétrique par rapport au reste de la molécule.

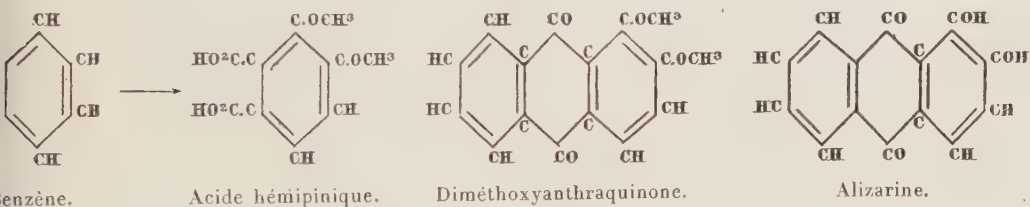
(1) MATTHIESSEN et WRIGHT, *loc. cit.*

(2) BECKETT et WRIGHT, *Journ. Chem. Soc.*, t. XXXI, 1876, p. 176.

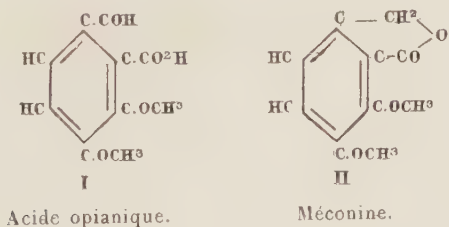
Or Wegscheider ⁽¹⁾ a réussi à préparer deux éthers monométhyliques de l'acide hémipinique provenant de la narcotine : l'un, α , en oxydant l'opianate de méthyle ; l'autre, β , en traitant par l'acide chlorhydrique une solution dans l'alcool méthylique de l'acide hémipinique.

L'acide hémipinique correspondant à l'acide opianique répond donc à la formule (I), qui en fait l'acide 3-4-diméthoxy-1-2-orthophtalique.

La production d'alizarine, observée par Lagodzinski ⁽²⁾ en chauffant, avec l'acide sulfurique concentré, le produit de condensation résultant de l'action de l'anhydride hémipinique sur le benzène en présence du chlorure d'aluminium, apporta un argument en faveur de la constitution admise pour l'acide hémipinique.



On doit attribuer dès lors à l'acide opianique la formule (I), et à la méconine, la formule (II) :



3. *Synthèse de la méconine.* — La synthèse de la méconine ou diméthoxyphtalide fut réalisée par Fritsch, en 1898 ⁽³⁾.

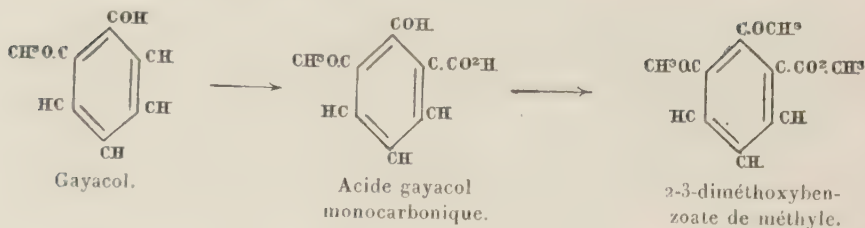
En traitant le gayacol sodé par l'acide carbonique, on obtient l'acide gayacolmonocarbonique, et celui-ci, méthylé, conduit au

⁽¹⁾ WEGSCHEIDER, *Wiener Monatshefte*, t. III, p. 348.

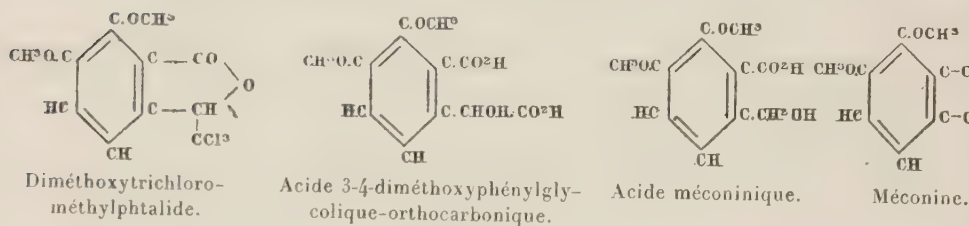
⁽²⁾ LAGODZINSKI, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXVIII, 1895, p. 1427.

⁽³⁾ FRITSCH, *Liebig's Annalen*, t. CCCL, 1898, p. 352.

2-3-diméthoxybenzoate de méthyle



L'éther diméthoxybenzoïque, agité à froid, pendant plusieurs jours avec de l'hydrate de chloral, en présence d'acide sulfurique, fournit un produit de condensation résultant du départ d'une molécule d'eau et d'une molécule d'alcool méthylique. Ce diméthoxytrichlorométhylphthalide, saponifié par la lessive de soude, est transformé en acide 3-4-diméthoxyphénylglycolique-orthocarbonique. Ce dernier, sous l'action de la chaleur, perd une molécule d'anhydride carbonique et donne l'acide méconinique. Celui-ci se transforme, par anhydrisation interne, en méconine.



La méconine synthétique possède les mêmes propriétés physiques que le produit naturel. Elle fournit, en outre, par oxydation, un acide hémipinique, identique à celui provenant de la narcotine.

Cotarnine.

1. La cotarnine se forme quand on traite la narcotine par les agents oxydants. Elle se produit aussi par oxydation de l'hydrocotarnine.

La formule primitivement admise par Wœhler (1) pour la cotar-

(1) WœHLER, *Liebig's Annalen*, t. L, 1844, p. 1.

nine était $C^{13}H^{13}NO^3$; Matthiessen et Foster (1) assignèrent à ce corps la composition $C^{12}H^{13}NO^3, H^2O$. Roser (2) démontra que la molécule d'eau de cristallisation, admise par ces auteurs, était en réalité de l'eau de constitution et que, par suite, la formule de la cotarnine était $C^{12}H^{15}NO^4$.

La cotarnine est une base secondaire; étant insoluble dans les alcalis et ne réagissant pas avec l'anhydride acétique, elle ne possède pas d'hydroxyle phénolique.

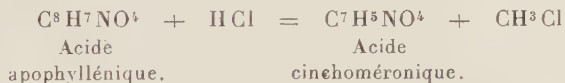
Chauffée avec l'acide iodhydrique, elle donne une molécule d'iodure de méthyle, ce qui démontre la présence d'un groupe méthoxyle.

En tant que base secondaire, la cotarnine produit un dérivé benzoylé par l'action du chlorure de benzoïle en présence de soude caustique. Elle se combine avec l'hydroxylamine. Elle se transforme en hydrocotarnine par réduction au moyen du zinc et de l'acide chlorhydrique.

2. *Acide apophyllénique.* — Soumise à l'action des oxydants, bioxyde de manganèse et acide sulfurique, la cotarnine avait fourni à Wöhler un acide monobasique $C^8H^7NO^4$, qu'il nomma acide apophyllénique à cause de la ressemblance de ses cristaux avec ceux de l'apophyllite.

Cet acide fut aussi préparé par Anderson (3) en faisant agir l'acide nitrique dilué sur la cotarnine.

Vongerichten (4), en le soumettant à l'action de l'acide chlorhydrique concentré, obtint du chlorure de méthyle et de l'acide cinchoméronique (acide β - γ pyridinedicarbonique).



Vongerichten supposa d'abord que ce composé était l'éther monométhylque de l'acide cinchoméronique. Mais n'ayant pas pu obtenir ce dernier acide par saponification de l'acide apophyllé-

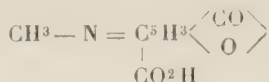
(1) MATTHIESSEN et FOSTER, *Journ. Chem. Soc.*, t. XXI, 1868, p. 357.

(2) ROSER, *Liebig's Annalen*, t. CCXLIX, 1888, p. 163.

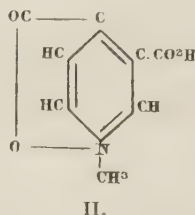
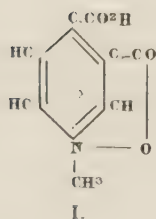
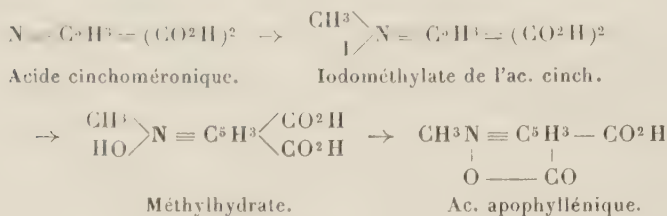
(3) ANDERSON, *Liebig's Annalen*, t. LXXXVI, 1853, p. 163.

(4) VONGERICHTEN, *Liebig's Annalen*, t. CCX, 1880, p. 79.

nique au moyen des alcalis, il considéra l'acide apophyllénique comme un dérivé dihydropyridique



Quelques années après, Roser (1) réussit à préparer l'acide apophyllénique en traitant l'acide cinchoméronique par l'iodure de méthyle. Il l'envisagea comme un corps appartenant à la série des bétaines et interpréta sa production par les formules suivantes. Il proposa, pour la méthylbétaine cinchoméronique, les schémas (I) ou (II).



Kirpal (2), en soumettant à l'action de l'iodure de méthyle l'éther méthylique de l'acide cinchoméronique, obtint l'éther méthylique γ de la méthylbétaine cinchoméronique.

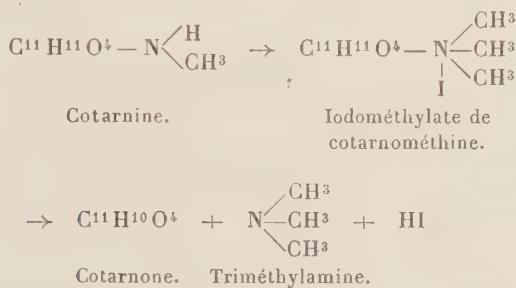
Ce même corps, ayant été obtenu en traitant le sel d'argent de l'acide apophyllénique par l'alcool méthylique et l'iodure de méthyle, l'acide apophyllénique est, par conséquent, le dérivé carboxylé de la méthylbétaine de l'acide nicotinique et doit être représenté par (I).

(1) ROSER, *Liebig's Annalen*, t. CCX, 1886, p. 19.

(2) KIRPAL, *Monatsh. f. Chemie*, t. XXIV, 1903, p. 519.

3. *Application à la cotarnine de la méthode de dégradation d'Hofmann.* — Par l'action de l'iodure de méthyle sur la cotarnine, on observe l'introduction dans la molécule de deux groupes méthyles. Le produit formé est l'iodométhylate de méthylcotarnine ou de cotarnométhine ⁽¹⁾. Cette réaction caractérise la cotarnine comme amine secondaire. La cotarnine renferme donc le groupement azoté $\text{—N} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ et ne constitue pas un dérivé pyridique, comme l'avait admis Vongerichten.

La base méthinique, soumise à l'action des alcalis, se dédouble en triméthylamine et en composé non azoté, la cotarnone ⁽²⁾.



La cotarnone renferme un méthoxyle; par traitement à l'acide chlorhydrique, elle se transforme en norcotarnone; elle contient un groupe cétonique ou aldéhydique : elle produit, en effet, avec l'hydroxylamine, une cotarnone-oxime.

Oxydée par le permanganate de potassium, la cotarnone conduit à une lactone, la cotarnolactone, puis à un acide bibasique : l'acide cotarnique ⁽³⁾ $\text{C}^8\text{H}^6\text{O}^3 = (\text{CO}^2\text{H})^2$.

Cet acide, fournissant un anhydride par action de la chaleur, possède donc ses carboxyles en ortho. Par réduction, à l'aide du phosphore et de l'acide iodhydrique, il se transforme en acide gallique (acide 3-4-5-trioxybenzoïque), il se dégage en même temps une molécule d'iodure de méthyle.

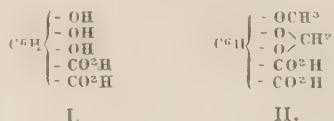
L'acide cotarnique est, dès lors, un dérivé de l'acide gallo-carbonique (I).

⁽¹⁾ ROSER, *Liebig's Annalen*, t. CCXLIX, 1888, p. 168.

⁽²⁾ ROSER, *Liebig's Annalen*, t. CCLIV, 1889, p. 345.

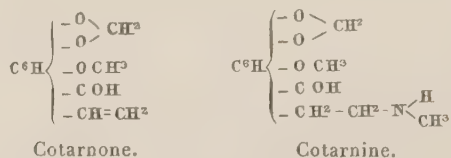
⁽³⁾ ROSER, *Liebig's Annalen*, t. CCLIV, 1889, p. 351.

Or, des dix atomes de carbone que renferme l'acide cotarnique, six appartiennent au noyau benzénique, un au méthoxyle, deux aux groupes carboxyliques. Le dernier atome de carbone et deux atomes d'hydrogène doivent former, d'après Roser, un groupe méthylénique CH^2 , en relation avec deux des trois atomes d'oxygène des hydroxyles phénoliques de l'acide gallique. Par suite, l'acide cotarnique devait être un acide méthylméthylènegallocalcarbonique (II).



L'acide cotarnique, chauffé en présence d'acide chlorhydrique concentré à une température voisine de 140° , se transforma, en effet, en acide méthylméthylènegallique; par l'action du brome en solution acétique, il donna le méthylméthylène-tribromopyrogallol, $\text{CH}^3\text{O}.\text{C}^6\text{Br}^3\langle\text{O}\rangle\text{CH}^2$.

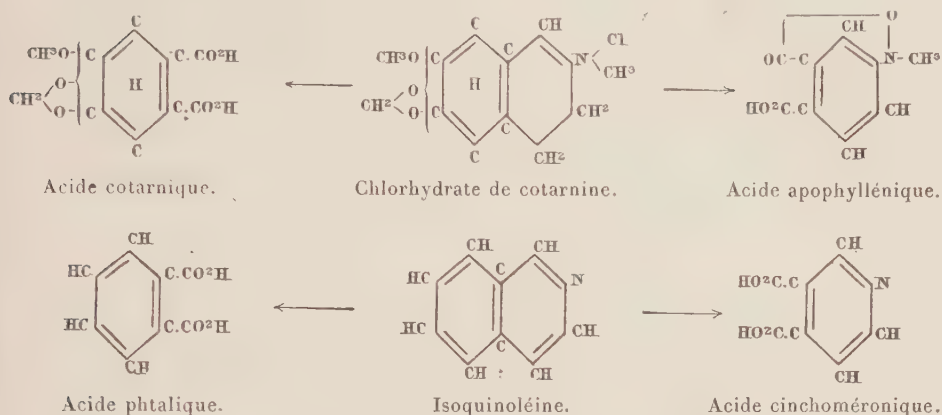
La cotarnone, composé non saturé fixant deux atomes de brome, possède une chaîne latérale vinylique; la formation d'oxime n'est compatible qu'avec l'existence d'une fonction aldéhydique dans ce composé. Il s'en suit, pour la cotarnone et pour la cotarnine, les deux formules suivantes :



La cotarnine ne forme pas de sels par simple addition d'acide chlorhydrique, comme le font habituellement les amines. La fixation de HCl est accompagnée de l'élimination d'une molécule d'eau, qu'on ne peut interpréter que par la suture des deux chaînes latérales, cyclisation produisant un noyau dihydroisoquinoléique.

La formation d'acide cotarnique et d'acide apophyllénique par oxydation en milieu acide, est en accord avec cette conception; elle

rappelle la production d'acide phtalique et d'acide cinchoméronique dans l'oxydation de l'isoquinoléine.

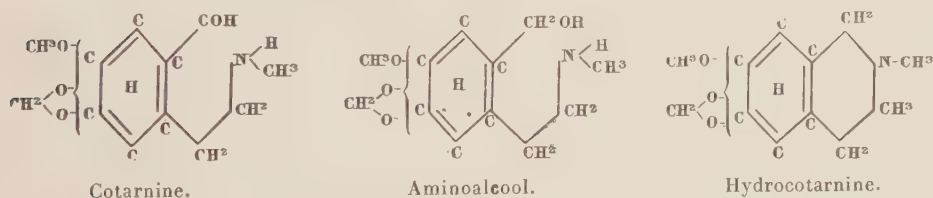


La cotarnine se conduit dans ses réactions comme l'hydrastinine, base aldéhydique obtenue dans l'oxydation de l'hydrastine.

Hydrocotarnine.

1. L'hydrocotarnine est une base tertiaire qui se produit lors de la réduction de la cotarnine, base secondaire.

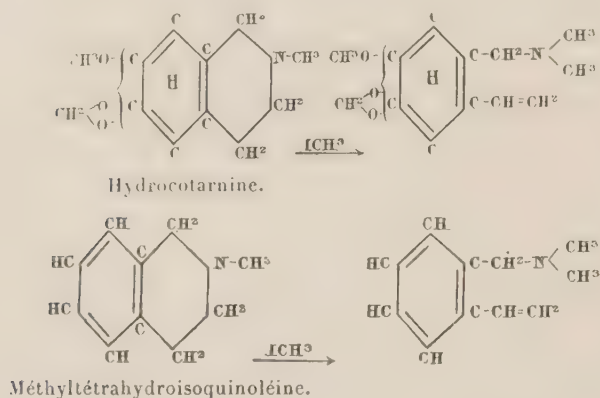
Cette réaction s'explique seulement par la formation d'un anneau azoté. Les réducteurs changent d'abord la fonction aldéhydique en fonction alcool primaire, et cet aminoalcool donne, par cyclisation, une base isoquinoléique.



L'hydrocotarnine est donc une tétrahydroquinoléine et Roser, par l'étude du dédoublement des tétrahydroquinoléines et de l'hydrocotarnine, a montré l'exactitude de cette constitution (1).

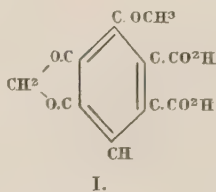
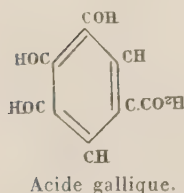
(1) ROSER, *Liebig's Annalen*, t. CCLXII, 1892, p. 222.

Les iodométhylates d'hydrocotarnine et de méthyltétrahydroisoquinoléine, transformées en bases ammonium, se décomposent, sous l'action de la chaleur, en perdant une molécule d'eau et en donnant des bases tertiaires possédant une chaîne latérale vinylique.

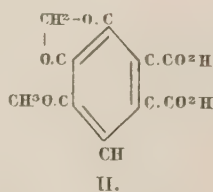


Dans les formules de la cotarnine et de l'hydrocotarnine, il ne reste plus qu'à situer les groupements méthoxylique et dioxyméthylénique, ce qui a pu être déterminé par la constitution de l'acide cotarnique.

2. *Constitution de l'acide cotarnique.* — L'acide cotarnique est, on l'a vu, un dérivé gallocarbonique ayant ses carboxyles en ortho. Il correspond donc à l'une des deux formules suivantes (I) ou (II).



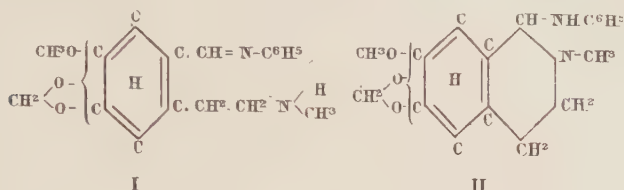
Acide cotarnique.



De là, pour la cotarnine, quatre formules possibles, suivant que la fonction aldéhydique occupe dans (I) ou (II) la place de l'un des carboxyles; la chaîne latérale azotée occupant la place de l'autre carboxyle.

Les travaux de Freund et Becker apportèrent une solution à cette question ⁽¹⁾.

La cotarnine, condensée avec l'aniline, fournit une anilcotarnine, qui peut être représentée, soit par (I) ou soit par (II).



La première formule paraît la plus vraisemblable, étant donnée la façon habituelle dont réagissent les aldéhydes sur l'aniline.

Traitée à chaud par l'iodure de méthyle, l'anilcotarnine donne un produit qui se transforme sous l'action des acides étendus en un composé $C^{13}H^{18}NO^4I$.

Celui-ci se dédouble, sous l'influence des alcalis, en triméthylamine et norcotarnone.

Par suite, le composé azoté qui donne naissance à la norcotarnone constitue l'iodométhylate de norcotarnométhine; sa décomposition doit être représentée par la formule suivante :



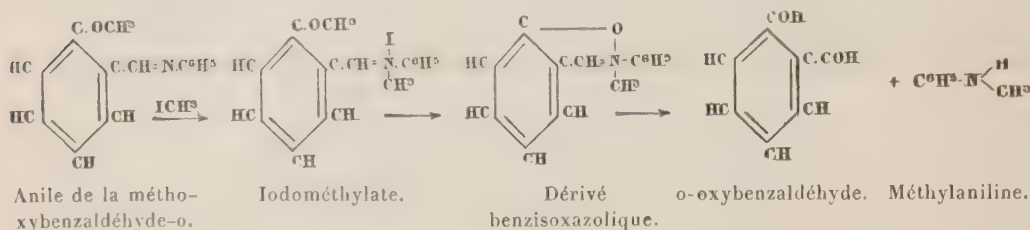
La production d'un dérivé de la cotarnométhine, à partir de l'anilcotarnine, résulte de l'élimination du reste anile et de la déméthylation du méthoxyle. En même temps s'effectue la méthylation à l'azote.

Or, en traitant l'anile de l'orthométhoxybenzaldéhyde par l'iodure de méthyle, Freund et Becker ont observé le même fait dans l'application de la méthode d'Hofmann, c'est-à-dire, la déméthylation du méthoxyle et la production finale d'orthoxybenzaldéhyde et de monométhylaniline.

Cette réaction est représentée par les auteurs de la manière

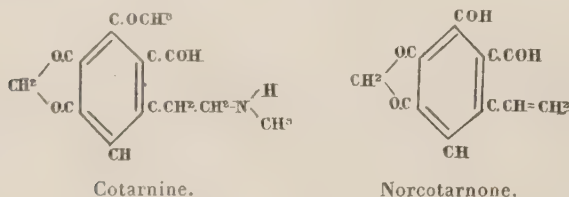
(1) FREUND et BECKER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXVI, 1903, p. 1921.

suivante ; le dérivé benzisoxazolique intermédiaire n'a cependant pas été isolé.



Des résultats semblables n'ayant pas été obtenus avec les aniles des aldéhydes benzoïques méta et para méthoxylées, on doit considérer la cotarnine comme un dérivé substitué de l'*o*.méthoxybenzaldéhyde.

La seule formule qui puisse convenir est donc :



Du reste, la norcotarnone donne, avec le perchlorure de fer, la coloration violette caractéristique des dérivés salicyliques.

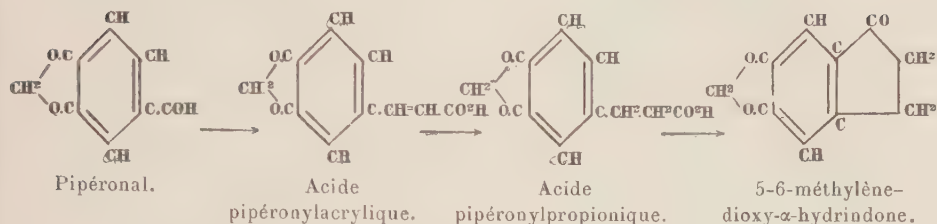
La constitution de l'acide cotarnique, admise à la suite de ces travaux, fut vérifiée par la reproduction synthétique de ce composé et par celle de la cotarnine.

Ces synthèses sont dues à Perkin et à ses collaborateurs ⁽¹⁾, et à Salway.

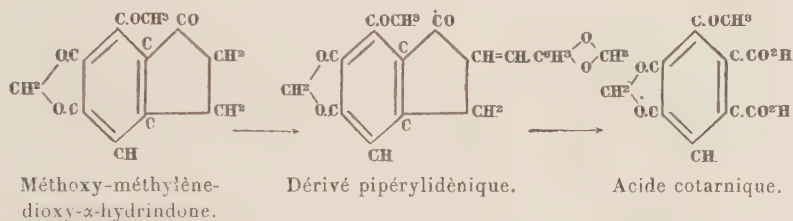
3. *Synthèse de l'acide cotarnique.* — Le pipéronal, condensé avec l'acétate d'éthyle en présence de sodium, donne l'acide pipéronylacrylique. Celui-ci est, par réduction, transformé en acide pipéronylpropionique. Le chlorure de cet acide, traité par le chlo-

(¹) PERKIN, ROBINSON et THOMAS, *Journ. Chem. Soc.*, t. XCV, 1909, p. 1977.

rure d'aluminium, fournit le 5-6-méthylènedioxy- α -hydrindone.



L'hydrindone, soumise à l'action de l'acide azotique, conduit au dérivé nitré, lequel, réduit et diazoté, donne l'oxyméthylènedioxy- α -hydrindone que le sulfate de méthyle change en composé méthoxylé.



Cet éther méthylique, condensé avec le pipéronal, en présence de potasse, donne la méthoxyméthylènedioxypipérylidènehydrindone que l'oxydation transforme en acide cotarnique.

Synthèse de la cotarnine.

1. La cotarnine a été reproduite synthétiquement par Salway ⁽¹⁾ en partant de la myristicine, ou 1-allyl-3-méthoxy-4-5-méthylènedioxybenzène.

La myristicine (I) donne par oxydation l'aldéhyde myristique (II). Celui-ci, par la réaction de Perkin, est transformé en dérivé cinnamique (III) que les réducteurs changent en acide 3-méthoxy-4-5-méthylènedioxyphénylpropionique (IV). Le chlorure de cet acide conduit, par l'action de l'ammoniaque, à l'amide; ce dernier est converti, au moyen de la réaction d'Hofmann (traitement à l'hypobromite) en 3-méthoxy-4-5-méthylènedioxyphényléthylamine (V).

(1) SALWAY, *Journ. Chem. Soc.*, t. XCV, 1909, p. 1204; t. XCVII, 1910, p. 1208.

Le dérivé phénylacétylé de l'amine (VI) est condensé, à chaud, en présence de l'anhydride phosphorique en solution toluénique, par la méthode de Pictet et Kay ⁽²⁾.

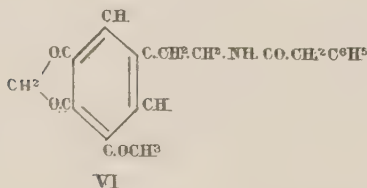
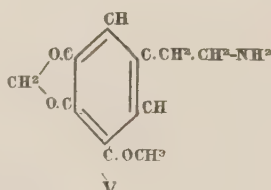
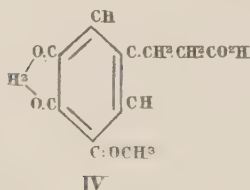
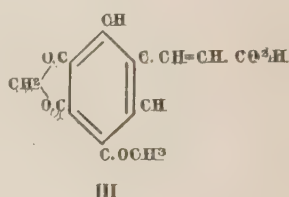
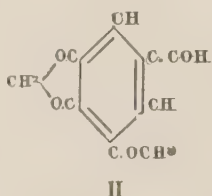
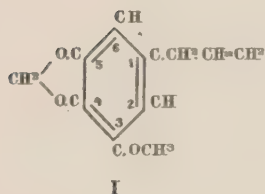
Deux isomères peuvent prendre naissance, suivant que la cyclisation s'effectue aux dépens du carbone 2 ou du carbone 6.

Deux composés ont en effet été isolés sous forme de chlorhydrates, l'un correspondant à la cotarnine (X), l'autre à un isomère (XIV).

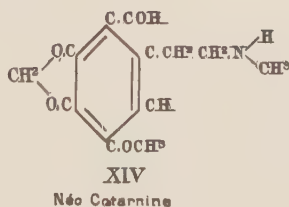
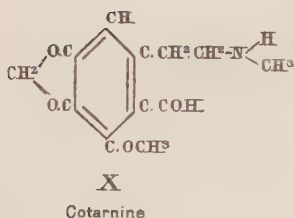
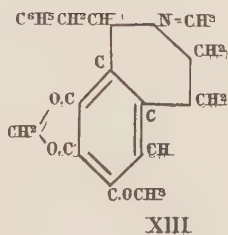
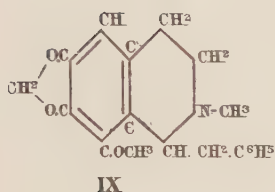
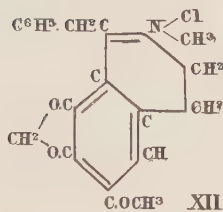
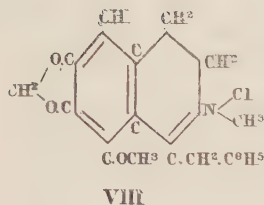
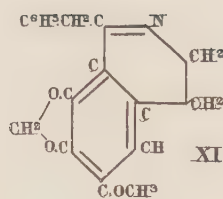
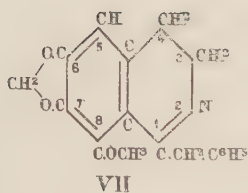
La 8-méthoxy-6-7-méthylènedioxy-1-benzyl-3-dihydroisoquinoléine est transformée en son chlorométhylate (VIII) et celui-ci, réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique.

Le produit obtenu, benzyldihydrocotarnine (IX), oxydé par le bioxyde de manganèse, en présence d'acide sulfurique, donne une substance identique à la cotarnine.

La cotarnine de synthèse et la cotarnine naturelle présentent des propriétés physiques semblables et fournissent les mêmes corps par oxydation.



(1) PICTET et KAY, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t, XLII, 1909, p. 1973.

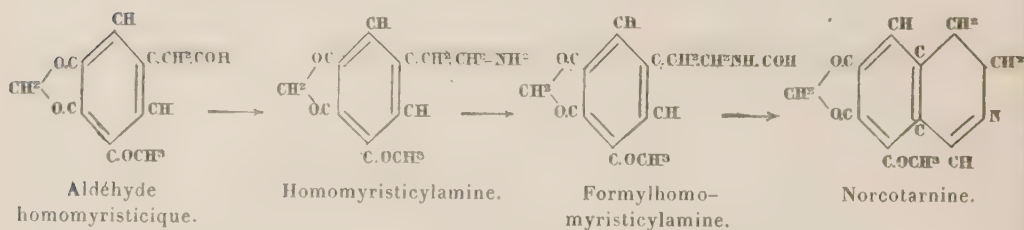


Le composé (XI) soumis à la série de réactions qui ont donné la cotarnine, conduit à la *néo-cotarnine* (XIV).

2. Récemment, Hermann Decker et Paul Becker⁽¹⁾ ont préparé la cotarnine en transformant l'oxime de l'aldéhyde homomyristique en amine. L'homomyristicylamine, traitée par l'acide formique conduisit à la formyl-homomyristicylamine, et celle-ci donna,

(¹) DECKER et BECKER, *Liebig's Annalen*, t. CCCXCV, 1913, p. 329.

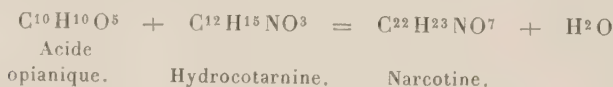
par traitement à l'oxychlorure de phosphore en solution toluénique, la norcotarnine.



La norcotarnine, méthylée par l'action du sulfate de méthyle, se transforma en sel quaternaire qui, précipité par l'acide picrique en solution alcoolique et à chaud, fournit un picrate identique au picrate de cotarnine.

Constitution de la narcotine.

1. On a vu que par simple hydratation, la narcotine se dédouble en acide opianique et hydrocotarnine; par suite, la production de la narcotine doit résulter de la réaction inverse.



Or la liaison de ces corps, acide opianique et hydrocotarnine, ne peut avoir lieu par l'intermédiaire de l'un des atomes d'oxygène, car, sur les sept que contient la molécule, cinq sont réunis à des radicaux alcooliques, et les deux derniers doivent être engagés dans une liaison lactonique, comme dans la méconine.

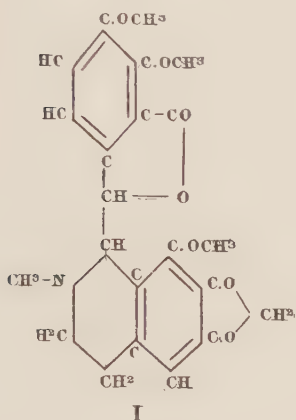
En effet, la narcotine ne possède ni fonction aldéhydique, ni fonction acide, mais la production à chaud de narcotates, par action des alcalis, et la régénération de la narcotine, par addition d'acide, rappellent les transformations identiques observées avec la méconine.

2. Dans l'hydrocotarnine, l'azote méthylé engagé dans un noyau hydroquinoléique, a ses valences satisfaites et ne peut relier les deux restes.

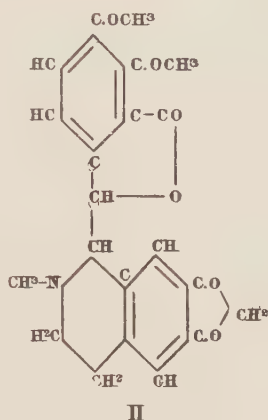
On ne doit envisager qu'une réunion par l'intermédiaire des

atomes de carbone. Les deux atomes de carbone intéressés ne peuvent être que ceux qui, lors de l'oxydation de l'alcaloïde, produisent le groupement aldéhydique dans l'acide opianique et dans la cotarnine.

La narcotine doit donc être considérée comme un dérivé de la benzyloquinoléine et sa constitution représentée par la formule (I) ⁽¹⁾. La structure moléculaire de cet alcaloïde rappelle celle de l'hydrastine (II), la narcotine est une méthoxyhydrastine.



Narcotine (méthoxyhydrastine).



Hydrastine.

3. La narcotine est optiquement active; son pouvoir rotatoire lévogyre est égal à $199^{\circ},5$. La formule adoptée possède deux atomes de carbone asymétriques : le premier réunissant la partie azotée à la partie non azotée de la molécule, le second, voisin du précédent, est situé sur le noyau isoquinoléique.

Or, la gnoscopine, obtenue en 1878 par T. et H. Smith ⁽²⁾, a la composition de la narcotine, elle donne les mêmes produits de dédoublement et se forme quand on soumet la narcotine à l'action de l'acide acétique dilué à chaud.

La gnoscopine, considérée par T. et H. Smith comme isomère stéréochimique de la narcotine, a été définitivement caractérisée comme le composé racémique.

⁽¹⁾ ROSER, *Liebig's Annalen*, t. CCLIV, 1889, p. 357.

⁽²⁾ T. et H. SMITH, *Pharm. Journ.*, t. III, 1878, p. 8 et 415.

4. Rabe et Mac Milan ⁽¹⁾ ont réalisé la transformation de la narcotine en gnoscopine en chauffant, pendant 6 heures, la narcotine avec l'alcool absolu, soit sous pression, en tubes scellés, à une température de 170°, soit simplement en maintenant la solution alcoolique de narcotine à l'ébullition pendant plusieurs jours.

Ces auteurs ont, d'autre part, dédoublé la gnoscopine de l'opium en formant les dérivés bromocamphosulfoniques et ont isolé la *l*-narcotine.

La *l*-narcotine provenant du dédoublement de la gnoscopine a le même pouvoir rotatoire que la narcotine retirée de l'opium.

Synthèse de la narcotine.

1. Liebermann en 1896 ⁽²⁾ chercha à reproduire la narcotine par condensation de l'hydrocotarnine et de l'acide opianique. En chauffant le mélange de ces deux substances avec de l'acide sulfurique, il obtint un composé différent de l'alcaloïde naturel : il le dénomma isonarcotine. L'isonarcotine de Liebermann fond à 194°, la narcotine, à 176°; enfin cette dernière se dissout en jaune vert dans l'acide sulfurique, l'isonarcotine en rouge.

2. Perkin et Robinson ont, récemment ⁽³⁾, repris ces expériences et tenté en outre de condenser la méconine et la cotarnine.

Après avoir constaté, à la suite de nombreux essais infructueux, que l'emploi des agents de condensation était défavorable, ils ont réussi à obtenir la gnoscopine en portant simplement à l'ébullition, une solution alcoolique de cotarnine et de méconine.

L'alcaloïde, obtenu dans ces expériences synthétiques, est inactif sur la lumière polarisée; comparé soigneusement avec la gnoscopine naturelle inactive par compensation, il montra une identité parfaite avec celle-ci.

3. Le dédoublement de la gnoscopine synthétique en ses com-

⁽¹⁾ RABE et MAC MILAN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLIII, 1910, p. 800.

⁽²⁾ LIEBERMANN, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXIX, 1896, p. 183 et 2040.

⁽³⁾ PERKIN et ROBINSON, *Proceedings Chem. Soc.*, t. XXVI, 1910, p. 46 et 131.

posants actifs fut effectué par le procédé de Rabe et Mac Milan, au moyen des acides bromocamphosulfoniques.

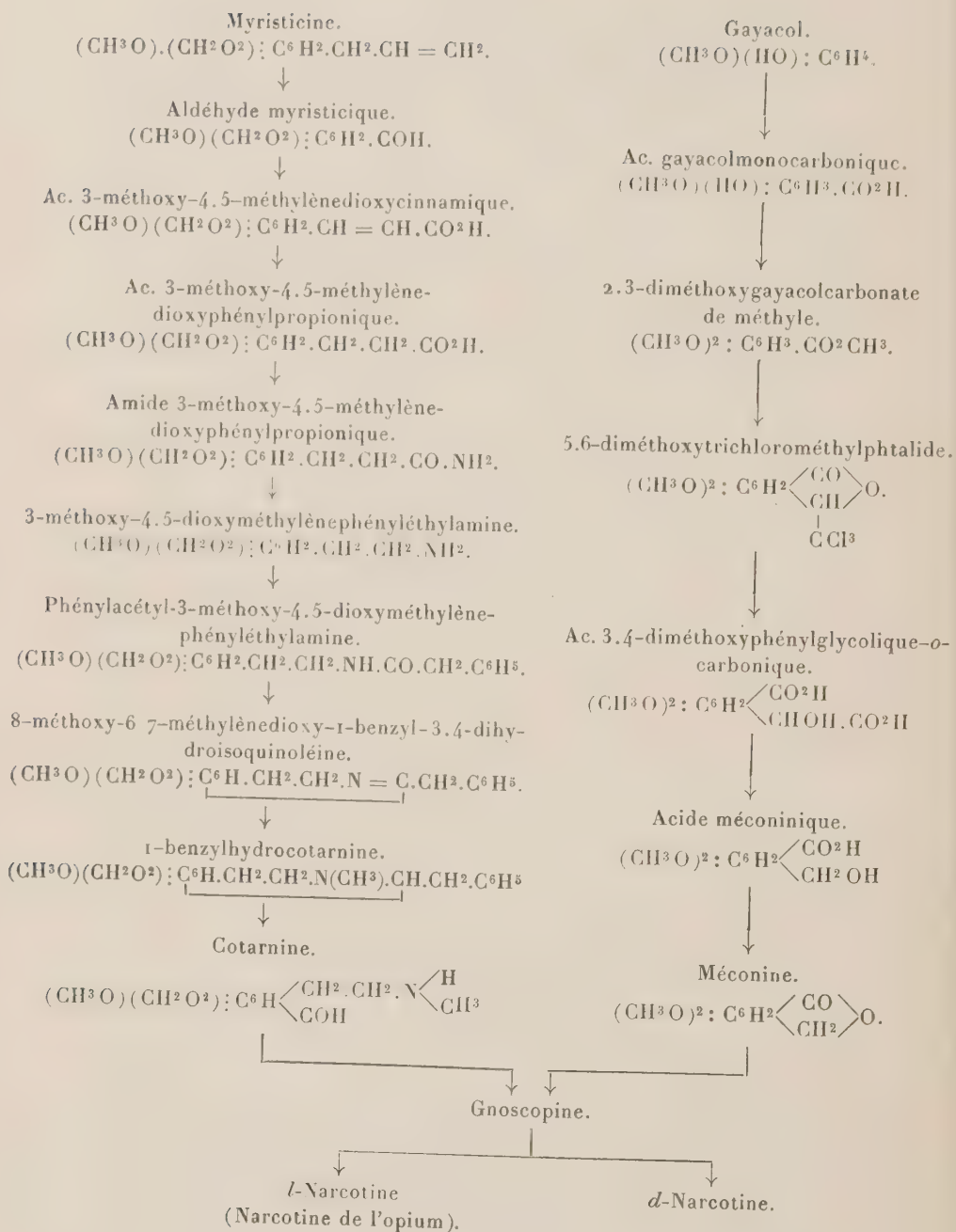
Le *d*-bromocamphosulfonate de *l*-narcotine fut d'abord séparé en traitant une solution de gnoscopine par l'acide *d*-bromocamphosulfonique; on en isola la *l*-narcotine ($\alpha_{(D)} = -199^{\circ},5$) complètement identique au produit naturel.

Une séries d'expériences faites avec l'acide *l*-bromocamphosulfonique fournit le *l*-bromocamphosulfonate de *d*-narcotine, d'où l'on retira la *d*-narcotine ($\alpha_{(D)} = +199^{\circ},5$), antipode optique de l'alcaloïde de l'opium.

Perkin et Robinson résument, dans le Tableau suivant, la série de réactions qui conduisit à la narcotine synthétique (1).

Enfin, une solution alcoolique de *d*-narcotine, additionnée d'une solution alcoolique de même concentration de *l*-narcotine, donna, par cristallisation, un composé racémique présentant le même point de fusion (230°) que la gnoscopine naturelle.

(1) PERKIN et ROBINSON, *Journ. Chem. Soc.*, t. XCIX, 1911, p. 775.



CHAPITRE IV.

I. — NARCÉINE.

1. La narcéine fut découverte en 1832 par Pelletier ⁽¹⁾ et sa composition : $C^{23}H^{29}NO^9, 2H^2O$, fut établie par les analyses d'Anderson ⁽²⁾. Hesse ⁽³⁾, Beckett et Wright ⁽⁴⁾, Claus et Meixner ⁽⁵⁾, qui, successivement, étudièrent cet alcaloïde, considérèrent comme exacte la formule d'Anderson.

Dans la suite, Freund et Frankforter ⁽⁶⁾, en traitant la narcéine par la soude, isolèrent un dérivé $C^{23}H^{26}NO^8Na$ correspondant au composé $C^{23}H^{27}NO^8$. Ce dernier leur parut identique au produit isolé par Wright en traitant la narcéine par l'acide chlorhydrique concentré à 100°, et à celui obtenu par Hesse par simple fusion de la narcéine commerciale. Des analyses répétées des composés métalliques, celles des éthers obtenus par l'action du gaz chlorhydrique sur le dérivé sodé en suspension dans l'éther, conduisirent Freund et Frankforter à admettre pour la narcéine, la formule $C^{23}H^{27}NO^8$ et, pour la base libre, $C^{23}H^{27}NO^8, 3H^2O$.

2. La narcéine est une base tertiaire faible ⁽⁷⁾, ne fournissant pas de dérivé acétylé ; elle ne possède pas d'hydroxyle alcoolique. La méthode de Zeisel permet de caractériser trois méthoxyles dans sa molécule ; celle de Meyer, la présence de deux méthyles à l'azote. Cette dernière observation démontre que la narcéine n'est pas un dérivé pyridique.

La production de dérivés métalliques, la formation d'éthers,

(1) PELLETIER, *Ann. Chim. et Phys.*, 2^e série, t. L, 1832, p. 262.

(2) ANDERSON, *Liebig's Annalen*, t. LXXXVI, 1853, p. 182.

(3) HESSE, *Liebig's Annalen*, t. CXXIX, 1864, p. 250.

(4) BECKETT et WRIGHT, *Journ. Chem. Soc.*, t. XXVIII, 1875, p. 699.

(5) CLAUS et MEIXNER, *Journ. f. prakt. Chem.*, 2^e série, t. XXXVII, 1888, p. 1.

(6) FREUND et FRANKFORTER, *Liebig's Annalen*, t. CCLXXVII, 1893, p. 20.

(7) BECKETT et WRIGHT, *Journ. Chem. Soc.*, t. XXVIII, 1875, p. 699.

indiquent l'existence d'une fonction acide; l'obtention d'oxime et de phénylhydrazone, par l'action de l'hydroxylamine et de la phénylhydrazine sur l'alkaloïde, prouve la nature aldéhydique ou cétonique de celui-ci.

La potasse en fusion décompose la narcéine en ammoniacque, diméthylamine, triméthylamine, et acide protocatéchique.

L'acide chromique transforme la narcéine en acide hémipinique et diméthylamine. Le perchlorure de fer, le permanganate de potassium en solution acide, neutre ou alcaline, fournissent également l'acide hémipinique. Mais, dans toutes ces réactions d'oxydation, on n'a pu isoler de composés analogues à la cotarnine ⁽¹⁾.

Claus et Meixner, en traitant le sulfate de narcéine par le permanganate de potassium, isolèrent un acide tribasique $C^{15}H^{15}NO^8$, $3H^2O$, acide narcéique, décomposable par la chaleur en anhydride carbonique, diméthylamine, et en un corps $C^{12}H^8O^6$. Celui-ci fut considéré par Claus et Meixner comme un acide dioxy-naphtalènedicarbonique, parce qu'il put être transformé, par l'action de l'acide iodhydrique, en acide naphtalènedicarbonique, puis en naphtaline ⁽²⁾.

Freund, en répétant cette réaction avec du sulfate de narcéine pur, ne put retrouver l'acide narcéique; et sa production, d'ailleurs en faible quantité dans l'expérience de Claus et Meixner, fut rapportée à la présence d'une impureté.

Freund reprit aussi une expérience de Roser.

Roser ⁽³⁾, en traitant par la potasse l'iodométhylate de narcotine, avait obtenu une base nouvelle $C^{23}H^{27}NO^8$, qu'il avait appelée *pseudo-narcéine*. La pseudo-narcéine se différenciait de la narcéine d'Anderson par une molécule d'eau en moins et par son absence de toxicité, alors que la narcéine était considérée comme jouissant de propriétés toxiques extrêmement énergiques.

Freund ⁽⁴⁾ démontra la complète identité de la narcéine et de la pseudo-narcéine; toutes deux cristallisent avec trois molécules d'eau d'hydratation et, l'une comme l'autre, sont dépourvues de toxicité quand elles sont à l'état pur.

⁽¹⁾ FREUND et FRANKPORTER, *Liebig's Annalen*, t. CCLXXVII, 1893, p. 2.

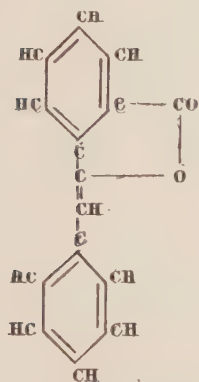
⁽²⁾ CLAUS et MEIXNER, *Journ. f. prakt. Chemie*, 2^e série, t. XXXVII, 1888, p. 1.

⁽³⁾ ROSER, *Liebig's Annalen*, t. CCXLVII, 1888, p. 167; t. CCLIV, 1889, p. 357.

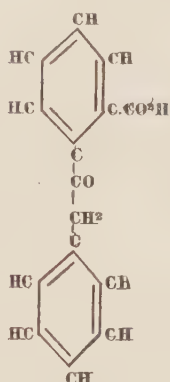
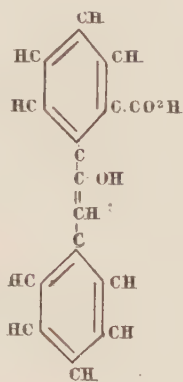
⁽⁴⁾ FREUND, *Liebig's Annalen*, t. CCLXXVII, p. 31.

3. La transformation de la narcotine en narcéine parut à Freund du même ordre que celle de l'hydrastine en méthylhydrastéine.

Pour interpréter ces réactions, il se reporta aux expériences de Gabriel et Michael ⁽¹⁾, effectuées sur le benzylidène-phthalide. Ce composé donne, par l'action des alcalis et par ouverture de la chaîne lactonique, le sel de potassium de l'acide désoxybenzoïne-carbonique.

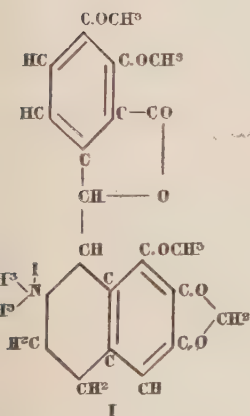


Benzylidène-phthalide

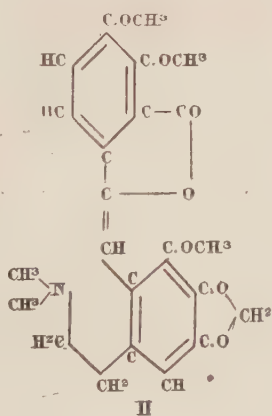


Acide désoxybenzoïne-carbonique.

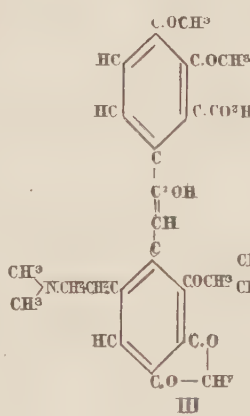
L'iodométhylate de narcotine (I), sous l'action des alcalis, se transforme vraisemblablement par ouverture de la chaîne quino-



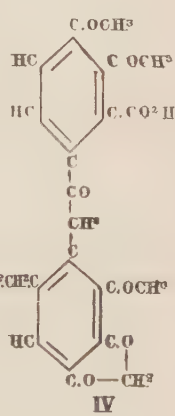
I



II



III



Narcéine.

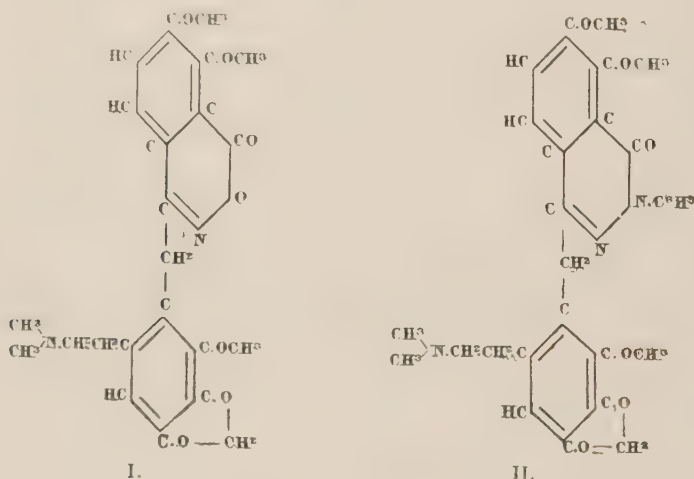
l'iodométhylate de narcotine.

⁽¹⁾ GABRIEL et MICHAEL, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XI, 1878, p. 1018.

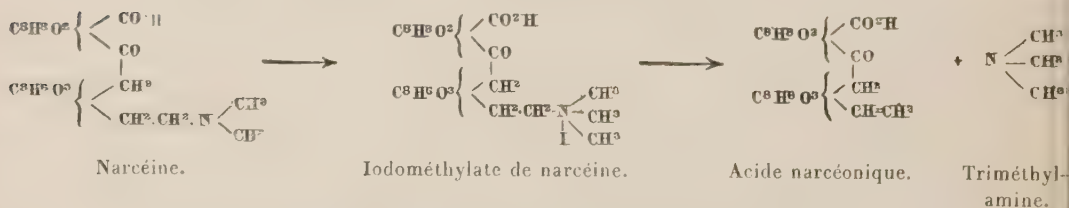
léique et départ d'acide iodhydrique dans le composé hypothétique (II). Celui-ci, par hydrolyse de la fonction lactonique, donne le corps (III) qui, par transposition, conduit à la narcéine (IV).

Dans la transformation de l'iodométhylate d'hydrastine en méthylhydrastéine, le dérivé correspondant au composé (II) a été isolé; il constitue la méthylhydrastine. Dans le dédoublement de l'iodométhylate de narcotine, les composés (II) et (III) n'ont pu être préparés (1).

La formule admise pour la narcéine, permet d'interpréter toutes les réactions de cet alcaloïde: la production de sels et d'éthers, la formation d'oxime et d'hydrazone et, par réaction intramoléculaire chez ces derniers, l'obtention des dérivés oxazonique (I) et phthalazonique (II).



La narcéine est une base tertiaire, elle peut fixer une molécule d'iodure de méthyle pour donner l'iodométhylate de narcéine.



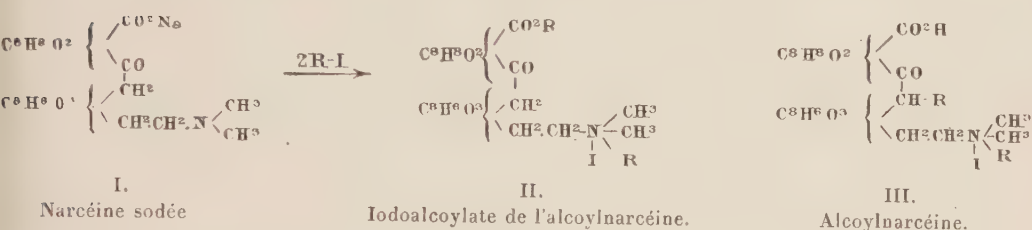
(2) FREUND, *Liebig's Annalen*, t. CCLXXVII, 1893, p. 27.

Celui-ci, traité par la potasse, se dédouble en triméthylamine et en un acide monobasique possédant une chaîne latérale non saturée : l'acide narcéonique ⁽¹⁾.

4. *Dédoublement de la narcéine en dérivés de l'hydrocotarine.* — La narcéine, obtenue par des transformations de la narcotine, n'avait jusqu'ici fourni, dans ses dédoublements, aucun des composés azotés isolés dans la dégradation de la narcotine.

Les travaux récents de Freund, en même temps qu'ils apportent de nouvelles preuves en faveur du groupement $\text{— CO — CH}_2 \text{—}$, conduisent à l'hydrocotarine à partir de la narcéine.

En traitant, par les iodures alcooliques, la narcéine sodée en suspension dans l'éther, Freund obtint un composé qu'il considéra comme l'iodoalcoylate de l'éther de la narcéine ⁽²⁾.



Tambach et Jaeger ⁽³⁾, qui étudièrent ces composés, les considèrent comme des alcoylnarcéines (III). Les atomes d'hydrogène du groupe méthylénique, mis en évidence dans ces formules, présenteraient, d'après ces auteurs, un caractère acide, et l'alcoylation porterait sur ce groupement méthylénique.

Or, les dérivés narcéinium de Tambach et Jaeger, traités par les alcalis, donnent l'acide narcéonique et non pas des acides alcoylnarcéoniques. Il s'ensuit que l'alcoyle n'est pas fixé sur le groupement méthylénique de la narcéine, mais qu'il étherifie simplement le carboxyle.

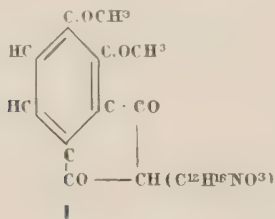
Un autre fait semblait cependant démontrer la mobilité d'un atome d'hydrogène du groupement méthylénique de la narcéine. En traitant cet alcaloïde par l'oxychlorure de phosphore, on

⁽¹⁾ FREUND et FRANKFORDER, *Liebig's Annalen*, t. CCLXXVII, 1893, p. 20.

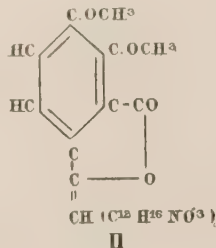
⁽²⁾ FREUND, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 194.

⁽³⁾ TAMBACH et JAEGER, *Liebig's Annalen*, t. CCCXLIX, 1906, p. 185.

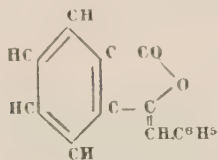
constata l'élimination d'une molécule d'eau et la formation d'un composé dénommé par Tambach et Jaeger : aponarcéine, et représenté par le schéma (I).



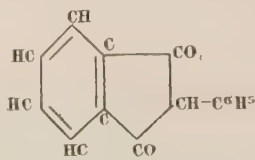
Aponarcéine.



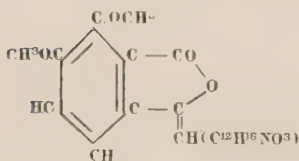
Freund démontra que l'aponarcéine régénère la narcéine par traitement aux alcalis. Elle doit donc constituer simplement la lactone (II), et sa nature lactonique fut établie sur ce que, traitée par la méthode de Gabriel, elle se transforma en dérivé de l'indanedione, comme le fait, dans les mêmes conditions, le benzylidène-phthalide, qui se transpose en phénylindanedione (1).



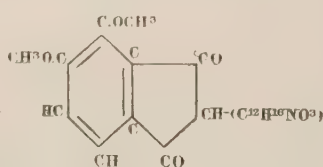
Benzylidène-phthalide.



Phénylindanedione.



Aponarcéine.



Dérivé de la phénylindanedione.

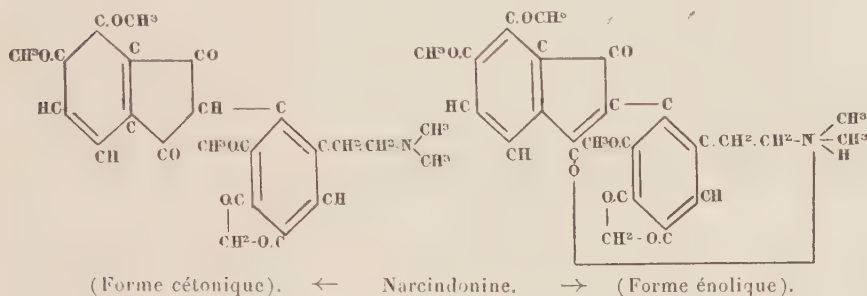
5. Pour rappeler cette transformation, Freund dénomma l'isomère de l'aponarcéine : Narcindonine (2).

Or, la phénylindanedione est incolore; mais donne des dérivés

(1) GABRIEL, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXVI, 1893, p. 251 et 2576; t. XXXVII, 1904, p. 3006.

(2) FREUND, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XL, 1907, p. 194.

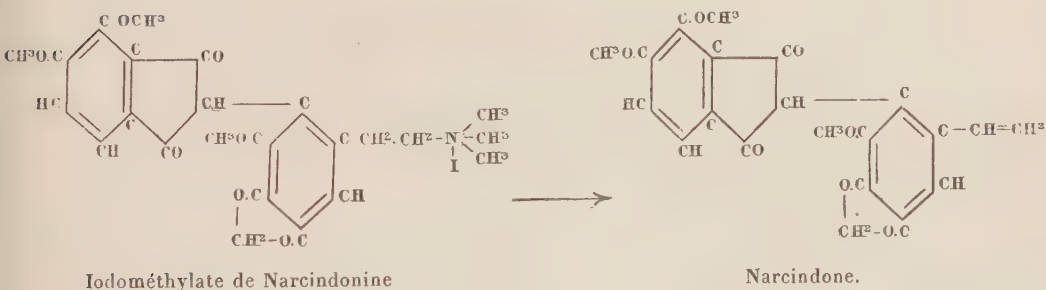
de sa forme énolique qui sont colorés en rouge. La Narcindonine, colorée en rouge, est donc sous la forme énolique.



Les sels provenant de l'action des acides sur la narcindonine sont blancs, il en résulte que, lors de la production de ces sels, il y a transformation de la forme énolique en forme cétonique.

L'iodométhylate de narcindonine est incolore, mais se dissout en rouge dans les alcalis, par suite de la formation du sel de sodium de la forme énolique.

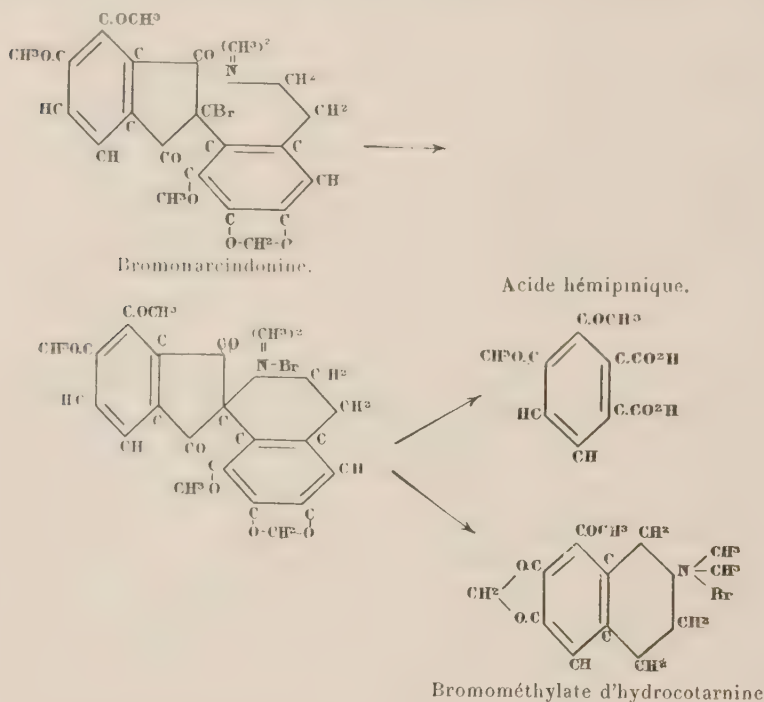
L'iodométhylate de narcindonine possède donc la forme cétonique; sous l'influence des alcalis, il se dédouble en triméthylamine et en un composé non acétylé, la narcindone, produit incolore, mais dont les sels sont rouges.



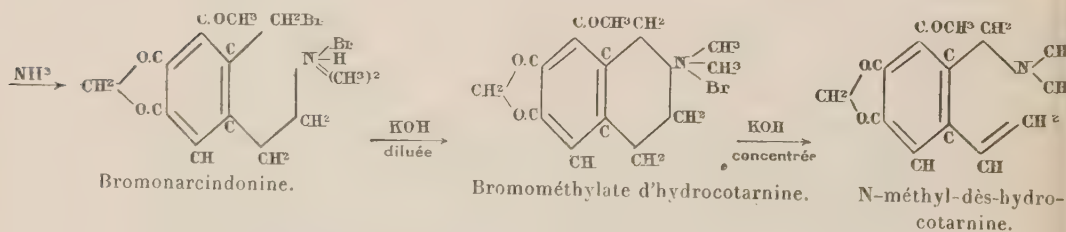
La narcindonine traitée par le brome ⁽¹⁾ donne le bromhydrate de bromonarcindonine $C^{23}H^{25}NO_7Br^2$, mais la bromonarcindonine n'a pu être isolée, car, lorsqu'on cherche à l'obtenir par traitement à la soude, elle se décompose en acide hémipinique et bromomé-

(1) FREUND et OPPENHEIM, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLII, 1909, p. 1084.

thylate d'hydrocotarnine. Ceci démontre la production d'un anneau azoté quand on traite la bromonarcindonine par les alcalis.



L'action de l'ammoniaque sur les bromhydrates de bromonarcindonine, donne l'imide hémipinique et le bromhydrate d'une base qui n'est pas décomposée par l'ammoniaque, mais qui produit le bromométhylate d'hydrocotarnine quand on cherche à la mettre en liberté par traitement à la potasse.



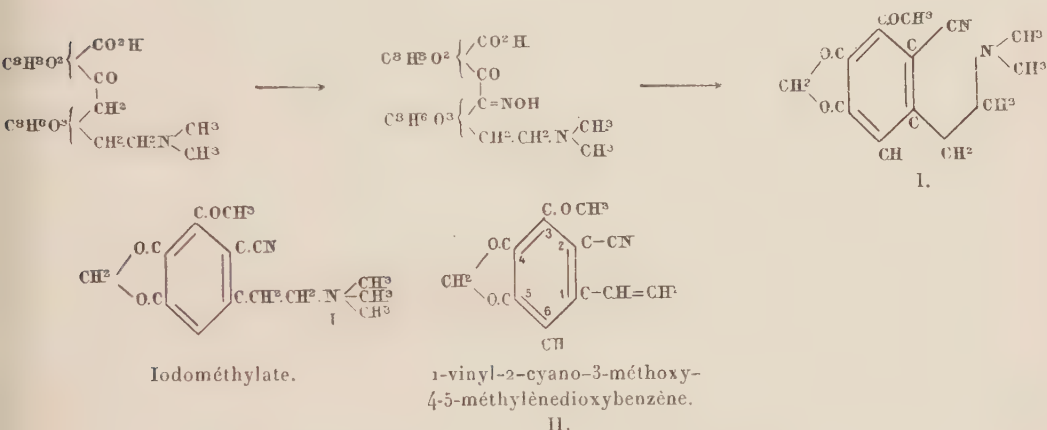
Le bromométhylate d'hydrocotarnine se transforme, sous l'influence des alcalis, en la *dès-base*, N-méthyl-dès-hydrocotarnine,

dans les mêmes conditions où l'iodométhylate d'hydrohydrastinine conduit à la N-méthyl-dès-hydrohydrastinine (1).

6. La transformation de la narcéine en narcéindonine et le dédoublement de la bromonarcéindonine en dérivés hémipiniques et bromométhylate d'hydrocotarnine ne peuvent s'expliquer que par la structure moléculaire adoptée, c'est-à-dire par la présence d'un groupe CO uni à un groupe méthylénique CH².

L'existence de ce groupe CO — CH² — se vérifie en outre par la production d'isonitrosonarcéine dans l'action du nitrite d'amyle sur la narcéine (2).

L'isonitrosonarcéine rappelle par ses propriétés la narcéinoxime; elle se décompose sous l'action des alcalis en un composé basique (I) dont l'iodométhylate est dédoublé par traitement aux alcalis en 1-vinyl-2-cyano-3-méthoxy-4-5-méthylènedioxybenzène (II).



Ce dérivé cyané avait déjà été obtenu par Roser dans une réaction dont il ne put interpréter le mécanisme. En traitant par les alcalis le produit provenant de l'action de l'hydroxylamine sur l'iodométhylate de cotarnométhine, Roser avait isolé le nitrile cotarnonique (3), qui n'est autre que le dérivé cyané précédent.

Une réaction du même genre a été observée par Rabe en étudiant la cinchotoxine.

(1) FREUND et DORMEYER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXIV, 1891, p. 2730.
 (2) FREUND et OPPENHEIM, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLII, 1909, p. 1084.
 (3) ROSER, *Liebig's Annalen*, t. CCLIV, 1889, p. 338.

On sait que la cinchonine chauffée avec de l'acide acétique étendu se transforme en une base toxique dépourvue de propriétés antipyrétiques : la cinchotoxine ⁽¹⁾. Cette base renferme le groupement CO — CH².

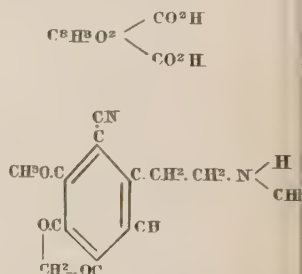
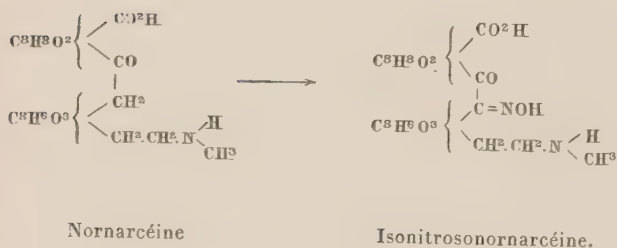
Or, l'isonitrosocinchotoxine se dédouble quand on la traite par le perchlorure de phosphore, puis par l'eau, en acide cinchoninique et en nitrile du méthylméroquinène ⁽²⁾.

7. Enfin l'étude de la nornarcéine a apporté des renseignements en accord avec la formule adoptée pour la narcéine.

En chauffant la narcotine avec de l'acide sulfurique dilué, Rabe et Mac Milan ⁽³⁾ ont observé d'abord la racémisation de la base, avec production de gnoscopine. Si l'action du réactif est prolongée pendant plusieurs heures, et si l'on opère à une température voisine de 110°, le produit de la réaction traité par la soude fournit, à côté de méconine et de cotarnine, une base nouvelle : la nornarcéine. Cette base, traitée par l'iodure de méthyle, se transforme en iodométhylate de l'éther méthylique de la narcéine.



La nornarcéine, soumise à l'action du nitrite d'amyle en présence d'éthylate de sodium, donne un dérivé isonitrosé. Celui-ci, par traitement au perchlorure de phosphore, conduit à un composé



Nitrile méthoxy-6-méthylène-dioxy-4-5-méthylaminoéthyl-2-benzoïque.

⁽¹⁾ PASTEUR, *C. R. Acad. Sc.*, t. XXXVII, 1853, p. 110.

⁽²⁾ RABE, *Liebig's Annalen*, t. CCCL, 1906, p. 185.

⁽³⁾ RABE et MAC MILAN, *Liebig's Annalen*, t. CCCLXXVII, 1910, p. 223 et 230.

qui se dédouble par addition d'eau en acide hémipinique et en nitrile méthoxy-6-méthylènedioxy-4-5-méthylaminoéthyl-2-benzoïque.

Ce dédoublement démontre que, dans la nornarcéine, le groupe CO se trouve voisin du noyau benzénique et, par suite, que la même disposition se retrouve dans la narcéine.

II. — OXYNARCOTINE.

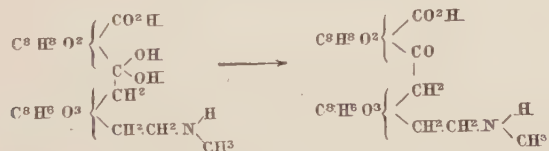
Cet alcaloïde fut découvert par Beckett et Wright en 1875 ⁽¹⁾. Sa composition $C^{22}H^{25}NO^8$ et ses propriétés le firent considérer comme très voisin de la narcéine. Ce composé se présente en tous petits cristaux et est caractérisé par sa faible solubilité dans l'eau et dans l'alcool.

Rabe et Mac Milan ⁽²⁾ pensent que l'oxynarcotine est identique à la nornarcéine. Ces deux corps, optiquement inactifs, présentent en effet quelques points communs.

La nornarcéine se dissout dans les alcalis et l'acide carbonique précipite un composé cristallisé en aiguilles incolores contenant trois molécules d'eau d'hydratation. La base hydratée n'a pas un point de fusion fixe : par dessiccation à 100°, elle perd deux molécules d'eau ; desséchée par un séjour prolongé dans l'étuve à 105°, elle devient anhydre.

Le produit anhydre hygroscopique est très soluble dans l'alcool bouillant, mais, après quelques secondes d'ébullition, il se précipite sous forme de petits cristaux semblables à ceux de l'oxynarcotine.

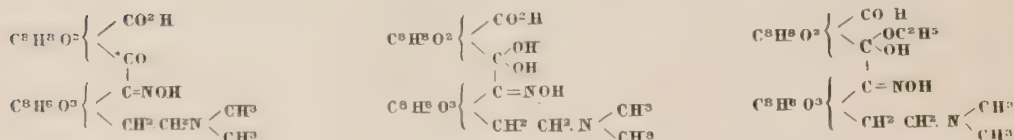
Le corps intermédiaire, retenant une molécule d'eau d'hydratation, répond vraisemblablement au composé dihydroxylé qui se transforme en dérivé cétonique par ébullition.



(1) BECKETT et WRIGHT, *Journ. Chem. Soc.*, t. XXXIX, 1875, p. 460.

(2) RABE et MAC MILAN, *Liebigs Annalen*, t. CCCLXXVII, 1910, p. 231.

Un fait du même ordre observé dans l'étude de l'isonitrosonarcéine, qui se présente sous trois modifications : soit libre, soit avec une molécule d'eau ou une molécule d'alcool de cristallisation, conduit à admettre pour ces corps les constitutions suivantes :



Cette propriété de fixer H^2O , qui doit se retrouver dans la narcéine, permet de comprendre les faits contradictoires observés tout d'abord dans l'étude de cette base. Elle explique les résultats analytiques qui avaient conduit Anderson à la formule $\text{C}^{23}\text{H}^{29}\text{NO}^3, 2\text{H}^2\text{O}$.

En raison de leur rareté, les autres alcaloïdes de l'opium n'ont été jusqu'ici que fort peu étudiés. Les quelques recherches effectuées sur la cryptopine ⁽¹⁾ et sur la protopine ⁽²⁾ semblent devoir faire considérer ces corps comme des dérivés isoquinoléiques ; il n'est pas possible cependant d'assigner à ces composés une formule de constitution.

(¹) PICTET et KRAMERS, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLIII, 1910, p. 1329.

(²) DANCKWORTT, *Archiv. Pharm.*, t. CCL, 1912, p. 590.

TROISIÈME PARTIE.

RELATIONS ENTRE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET LA CONSTITUTION DES ALCALOÏDES DE L'OPIUM.

I.

La détermination de la constitution des alcaloïdes n'a pas seulement pour but de préciser les relations existant entre eux, de classer ces corps dans des séries déterminées, de permettre d'en réaliser la synthèse, questions d'un intérêt puissant pour le chimiste ; elle conduit également à des considérations de la plus grande importance pour le pharmacien, le biologiste et le thérapeute.

A propos des alcaloïdes de l'opium, on a pu constater quelques relations intéressantes entre la constitution chimique et l'action physiologique, et c'est de ces relations que nous allons essayer de donner un court aperçu.

Toutefois, ces composés étant nombreux et appartenant à des familles différentes, il est indispensable que ces rapports soient étudiés méthodiquement. Nous examinerons d'abord, et comparerons entre eux, les principaux de ces alcaloïdes, puis la morphine et ses dérivés.

II.

Chacun des alcaloïdes que contient l'opium, possède une action physiologique propre, qui, pour la plupart d'entre eux, a été mise en évidence par les travaux de Claude Bernard (1). Celui-ci compara, pour les principaux de ces alcaloïdes, à la fois leurs propriétés soporifiques, convulsivantes et toxiques ; il les rangea, en se basant

(1) CLAUDE BERNARD, *Leçons sur les substances anesthésiques et l'asphyxie*, 1875.

sur leurs actions physiologiques décroissantes, dans l'ordre suivant.

Action soporifique.	Action convulsivante.	Action toxique.
Narcéine.	Thébaïne.	Thébaïne.
Morphine.	Papavérine.	Codéine.
Codéine (faible).	Narcotine.	Papavérine.
Thébaïne (très faible).	Codéine.	Narcéine.
Papavérine (nulle).	Morphine.	Morphine.
Narcotine (nulle).	Narcéine.	Narcotine.

Des travaux postérieurs de Von Schröder ⁽¹⁾, qui en somme, confirment ceux de Claude Bernard, il résulte que le premier de ces Tableaux ne doit renfermer que la morphine, seul alcaloïde à action soporifique; la narcéine n'a pas été envisagée par ce savant. Enfin, la laudanose, N-méthyltétrahydropapavérine est extrêmement toxique; elle rappelle la strychnine par ses propriétés convulsivantes ⁽²⁾.

Établissons maintenant le classement chimique de ces composés.

Dérivés du phénanthrène avec noyau azoté spécial.	Dérivés iso- quinoléiques.	Dérivé aminé sans noyau azoté.
Morphine.	Papavérine.	Narcéine.
Codéine.	Laudanosine.	
Thébaïne.	Narcotine.	

On ne saurait donc, en ce qui concerne, soit le noyau phénanthrénique seul, soit les chaînes azotées qui se trouvent dans ces divers alcaloïdes, mettre en évidence aucune relation.

On peut cependant, en envisageant les seuls alcaloïdes morphiniques, faire quelques remarques importantes.

III.

1. La morphine est caractérisée par deux groupes de propriétés essentielles :

a. Propriétés narcotiques et analgésiques, qui résultent d'une

⁽¹⁾ VON SCHRÖDER, *Archiv. f. exp. Path. und Phy.*, t. XVII, 1883.

⁽²⁾ BABEL, *Rev. méd. de la Suisse rom.*, t. LVII, 1899.

action paralysante s'exerçant à doses thérapeutiques, exclusivement sur les neurones centraux sensitifs ⁽¹⁾;

b. Propriétés convulsivantes, lesquelles n'apparaissent nettement que chez les animaux à sang froid et chez les animaux non narcotisables, pour qui la phase convulsivante n'est pas précédée de l'arrêt respiratoire.

Nous choisirons comme critère les seules propriétés narcotiques et analgésiques; en effet, l'action convulsivante se retrouve dans tous les termes de la série.

Il est surtout intéressant, au point de vue où nous nous plaçons, de rechercher à quel groupe atomique la morphine doit son action thérapeutique et d'essayer de déterminer la part qui revient à chaque complexe et à chacune des fonctions chimiques.

2. *Influence du support phénanthrénique.* — Le phénanthrène, et ses dérivés immédiats, phénanthrols, acides phénanthrènegarboniques, ne possèdent pas de propriétés narcotiques ⁽²⁾. Mais le support morphinique est un hexahydrophénanthrène. Or, Brissemoret ⁽³⁾ a observé, chez les cobayes, des phénomènes narcotiques sous l'influence de l'hexahydrure et de l'octohydrure de phénanthrène. Cette action, toutefois, est faible, et si l'on remarque que la codéine et ses homologues, qui présentent la même structure que la morphine, ont perdu ou vu diminuer considérablement leur action narcotique, il paraît difficile de conclure que la cause des propriétés morphiniques doive être attribuée au support hydrocarboné.

3. *Rôle de la fonction phénolique.* — Comme si c'était à la fonction phénolique que la morphine doive de pouvoir se fixer électivement sur les neurones centraux sensitifs et d'y exercer son action typique, nous voyons ses propriétés analgésiques et narcotiques s'atténuer et disparaître avec la neutralisation de cette fonction. En effet, la codéine ou méthylmorphine n'est que très

⁽¹⁾ Tous les animaux ne sont pas influencés également, on les divise en narcotisables et non narcotisables.

⁽²⁾ BERGEL et PSCHORR, *Zeits. phys. Chem.*, t. XXXVIII, 1903, p. 17.

⁽³⁾ BRISSEMORET, *Compt. rend. Soc. de Biologie*, t. LXVIII, 1910, p. 10.

faiblement narcotique, mais elle conserve les effets dépressifs de la morphine sur les centres respiratoires (médicament de la toux). Dans un composé voisin, la thébaïne, qui diffère de la morphine par deux méthyles et par une saturation moindre, les faibles propriétés narcotiques de la codéine ont disparu et ce sont, au contraire, les propriétés convulsivantes qui sont devenues maxima.

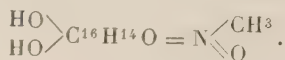
Les éthers acylés de la morphine présentent, par contre, une action qui se rapproche de celle de l'alcaloïde; toutefois, l'effet narcotique ne se produit que lentement, vraisemblablement par suite de la saponification progressive de ces éthers ⁽¹⁾.

La pseudomorphine ⁽²⁾ qui, dans le doublement de la molécule alcaloïdique, a conservé intactes les oxhydryles phénoliques de la morphine, ne possède qu'une faible action narcotique. Mais il faut bien convenir que la modification structurale a dû entraîner de telles différences dans les propriétés physiques (surtout dans la solubilité au sens de la loi Meyer-Overtou) qu'une diminution dans l'activité, n'infirme pas le rôle de l'hydroxyle.

C'est enfin à l'existence de la fonction phénolique que doit être attribuée une des propriétés caractéristiques de la morphine : l'accoutumance, propriété que ne possède aucun des dérivés alcoylés, alors que les éthers acylés, facilement saponifiables, se comportent comme la morphine.

4. *Rôle de l'azote; azote pentavalent et chaîne fermée azotée; transformation du noyau azoté.* — Les propriétés de la morphine ne se retrouvent plus dans les dérivés morphiniques où l'azote est devenu pentavalent.

En traitant la morphine par l'eau oxygénée, Freund et Speyer ⁽³⁾ ont obtenu l'oxyde de morphine, oxamine de formule :



Or, ce composé est dépourvu de toute action. On est donc fondé à admettre que la propriété morphinique se rapporte au complexe azoté et qu'elle n'existe qu'autant que l'azote est trivalent.

(¹) STOCKMANN et DOTT, *Brit. méd. Journ.*, t. XI, 1890, p. 189.

(²) SCHREITER, *Loc. cit.*

(³) FREUND et SPEYER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLIII, 1910, p. 3310.

L'ouverture du noyau azoté entraîne, du reste, des modifications dans l'action physiologique. Les méthylmorphiméthines présentent des propriétés narcotiques faibles ; elles sont plus toxiques que les alcaloïdes générateurs ⁽¹⁾.

L'apomorphine, qui résulte de la transformation de la chaîne azotée avec création d'un complexe phénanthrènequinoléique, est caractérisée par ses propriétés émétiques. Celles-ci sont dues aux deux fonctions phénoliques situées dans le noyau (I) du squelette phénanthrénique, puisque l'apocodéine ⁽²⁾ (méthyl-apomorphine) et la morphothébaïne (méthyl-oxy-apomorphine) se montrent peu émétiques ⁽³⁾.

5. *Influence de l'isomérisie de structure et de l'hydrogénation.* — La β -isomorphine, qui diffère de la morphine par le déplacement de la fonction alcoolique et par celui de la double liaison 8-14, n'est pas narcotique ⁽³⁾.

Par contre, l'hydromorphine, dérivé où le noyau (III) du phénanthrène est probablement saturé, possède une action analgésique à peu près identique à celle de l'alcaloïde ⁽⁴⁾.

IV.

Conclusions. — En résumé, nous voyons dans la morphine un composé où chacun des groupements chimiques joue, au point de vue physiologique, un rôle important.

A cause de sa toxicité, on aperçoit tout l'intérêt que présenterait la préparation synthétique de produits non dangereux, renfermant les groupements fonctionnels essentiels auxquels l'alcaloïde doit ses propriétés thérapeutiques.

Toutefois, un tel résultat, obtenu par Fourneau dans la série des anesthésiques locaux, paraît ici difficile à atteindre. De très faibles transformations dans la structure modifiant ou supprimant

⁽¹⁾ KEGEL, *Arch. Int., Pharm. et Thér.*, t. XXIX, 1909, p. 6.

⁽²⁾ GUINARD, *Contribution à l'étude physiologique de l'apocodéine*, Thèse. Lyon, 1893.

⁽³⁾ FRAENKEL, 3^e édition, 1912, p. 400 et 416.

⁽⁴⁾ OLDENBERG, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XLIV, 1911, p. 1829.

l'action typique de la morphine, il semble que celle-ci provient de la configuration spéciale de l'alcaloïde ; chaque partie de la molécule, douée de propriétés physiologiques déterminées, concourt à former un tout dont la résultante est l'effet morphinique.

On ne doit pas, du reste, rapporter uniquement à la morphine les propriétés de l'opium ; l'action de celui-ci se manifeste avec certaines modalités qui témoignent de l'importance des autres alcaloïdes.

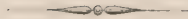


TABLE DES MATIÈRES.

	Pages.
INTRODUCTION.....	1

PREMIÈRE PARTIE.

Alcaloïdes se rattachant au noyau du phénanthrène.....	7
CHAPITRE I ^{er} . — <i>Morphine et codéine</i>	9
Morpholines.....	16
Composés oxyphénanthréniques dérivés de la morphine.....	19
Codeïnone.....	24
Bases synthétiques oxyphénanthréniques.....	27
Nature du noyau phénanthrénique.....	29
Position de la liaison azotée du complexe — CH ² — CH ² — N — CH ³	32
Étude de l'apomorphine.....	34
Isoméries dans la série de la morphine.....	41
Dédoublement des éthers méthyliques des α et ϵ -méthylmorphiméthines....	46
Éthylthiocodides.....	50
Formule vinylique de la morphine.....	53
Conclusions.....	55
CHAPITRE II. — <i>Thébaïne</i>	57
Thébaol et Thébénol.....	62
Thébénines.....	64
Morphothébaïne.....	68
Action des organo-magnésiens sur la thébaïne.....	72
Thébaïne.....	74
Relations entre la thébaïne et la codéine.....	75
Constitution de la thébénine.....	80
Constitution de la morphothébaïne.....	84
Sur la fixation en 9 de la chaîne latérale azotée.....	87
Conclusions.....	92
CHAPITRE III. — <i>Pseudo-morphine</i>	93
CHAPITRE IV. — <i>Dérivés phénanthréniques synthétiques</i>	95

DEUXIÈME PARTIE.

Alcaloïdes se rattachant au noyau de l'isoquinoléine.....	99
CHAPITRE I ^{er} . — <i>Papavérine</i>	100

	Pages.
Produits de dégradation.....	100
Synthèse de la papavérine.....	110
Appendice. Xanthaline.....	114
CHAPITRE II. — I. <i>Laudanosine</i>	115
Synthèse de la laudanosine.....	116
II. <i>Laudanine</i>	120
CHAPITRE III. — <i>Narcotine</i>	121
Propriétés et produits de dédoublement de la narcotine.....	121
Constitutions de l'acide opianique et de la méconine.....	123
Cotarnine.....	126
Hydrocotarnine.....	131
Synthèse de la cotarnine.....	135
Constitution de la narcotine.....	138
Synthèse de la narcotine.....	140
CHAPITRE IV. — I. <i>Narcéine</i>	143
II. <i>Oxynarcotine</i>	153

TROISIÈME PARTIE.

Relations entre l'action physiologique et la constitution des alcaloïdes de Papium.....	155
--	-----

PARIS. — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}

53732 Quai des Grands-Augustins, 55.
